



ŠOLA URGENTNE MEDICINE 2022

ZBORNIK

4. LETNIK
II. CIKEL

Toksiologija | Pediatrija

Dermatovenerologija | Infekcijske bolezni

Slovensko združenje za urgentno medicino

**IX. Šola urgentne medicine, 2022,
4. letnik, 2. cikel**

**Pediatrija, infekcijske bolezni,
toksikologija in dermatovenerologija**

Pri izvedbi IX. Šole urgentne medicine so v organizacijskem odboru sodelovali: Matic Avsec, Jernej Bernik, Maruša Esih, Tina Grebenec, Katarina Javornik, Miha Košir, Jakob Kovač, Dea Mljač, Nina Ogrizek Žumer, Lara Osel, Valentina Pugelj, Hojka Rowbottom, Zala Tomaževič, Teo Vajdl, Liza Vidic Žerdin, Luka Zwitter.

Zbornik IX. Šole urgentne medicine, 2022, 4. letnik, 2. cikel

Gozd Martuljek, Slovenija

4. in 5. oktober 2022

KOLOFON

Organizator: Slovensko združenje za urgentno medicino, Ljubljana

IX. Šola urgentne medicine, 20212, 4. letnik, 2. cikel: Pediatrija, infekcijske bolezni, toksikologija in dermatovenerologija

Zbornik IX. Šole urgentne medicine, 4. in 5. oktober 2022, Gozd Martuljek

Glavni urednik: Matic Avsec

Tehnični uredniki: Jakob Kovač, Nina Ogrizek Žumer, Lara Osel, Hojka Rowbottom, Zala Tomažević

Naslovnica: Teo Vajdl

Oblikovanje in priprava: Lara Osel

Izdajatelj in založnik: Slovensko združenje za urgentno medicino, Ljubljana

1. izdaja, Ljubljana, 2022

IX. zbornik Šole urgentne medicine je prosto dostopen na: <http://www.szum.si/literatura.html>

OPOZORILO

Vsebinska tega zbornika je napisana v skladu z aktualnimi medicinskimi dognanji in trenutno doktrino. Kljub temu avtorji prispevkov, uredniki in izdajatelj tega zbornika ne prevzemajo nikakršne odgovornosti, ki bi lahko nastala kot posledica uporabe tega zbornika. Uporaba tega zbornika je na lastno odgovornost.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani COBISS.SI-ID 122674435 ISBN 978-961-6940-21-4 (PDF)

Kazalo vsebine

Pristop k zastrupljencu	7
Opioidni toksidrom	16
Sedativno-hipnotični toksidrom	25
Zastrupitve z zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev in antagonisti kalcijevih kanalčkov	28
Simpatikomimetični toksidrom, serotoniniski sindrom, maligni nevroleptični sindrom, maligna hipertermija	35
Zastrupitev s toksičnimi alkoholi	44
Inhalacija dima, zastrupitev z ogljikovim monoksidom in cianidom	50
Holinergični in antiholinergični toksidrom	58
Izbrane zastrupitve - paracetamol, digoksin, kolhicin, acetilsalicilna kislina, lokalni anestetiki	64
Pogosti antibiotiki v urgentni medicini	73
Jemanje kužnin	87
Sepsa in septični šok	91
Okužbe spodnjih dihal	103
Gripa	110
Okužbe sečil	115
Okužbe kože in mehkih tkiv	123
Okužbe osrednjega živčevja	137
Gastroenterokolitis	151
Herpesvirusne okužbe na primarnem nivoju	158
Okužbe popotnikov	174
HIV pozitiven bolnik in postekspozicijska profilaksa	181
Okužba nejasnega izvora	189
Oživiljanje novorojenčka, dojenčka in otroka	199
ABCDE pristop k otroku	206

Oskrba dihalne poti otrok	218
Otrok v dihalni stiski	234
Šok, motnje ritma, dehidracija in nadomeščanje tekočin pri otroku	241
Otrok z motnjo zavesti	251
Otrok z anafilaksijo	260
Izpuščaj pri otroku	267
Otrok z bolečino v trebuhu	279
Otrok z bolečino v okončini	290
Urgentna stanja v dermatologiji	297
Spolno prenosljive okužbe	319

Iskreno se zahvaljujemo vsem pokroviteljem
Šole urgentne medicine 2022:



Pristop k zastrupljencu

Avtor: **Zala Vrhunc**¹, dr. med.

1) Urgentni kirurški blok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Metin Omerović**², dr. med.

2) Urgentni center Maribor, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor 2000

Uvod

Pri pacientu, zastrupljenem z neznano snovjo, se kot drugje v urgentni medicini pojavlja težava simultanelega diagnosticiranja in zdravljenja. Že med primarnimi ABCDE ukrepi mora tako klinik iskati namige, ki mu bi pomagali določiti, kateri strupeni snovi je bil bolnik izpostavljen. Hkrati so seveda, ne glede na zaužit strup, pomembni podporni ukrepi, ki pacienta stabilizirajo do te mere, da nam omogočajo izključitev morebitnih drugih urgentnih stanj, jemanje anamneze in heteroanamneze ter dovolj natančen klinični pregled in laboratorijsko diagnostiko, ki nas eventualno pripeljeta do identifikacije strupa in s tem možnosti za vzročno zdravljenje.

Pristop k zastrupljencu

Airway - dihalna pot

Med oceno dihalne poti in dihanja je smiselno posvetiti pozornost mukoznim membranam (znaki vdihavanja dima), hipersalivaciji (holinergični sindrom), patološkim dihalnim fenomenom; V primeru, da ugotovimo, da bo dihalna pot v bližnji prihodnosti lahko postala ogrožena (sedacija, koma, izpostavljenost dihalne poti iritantom ali korozivnim snovem), je najbolj smiselni pristop RSI (1).

Breathing - dihanje

Pri B ocenimo **frekvenco dihanja, učinkovitost dihanja in izmerimo saturacijo krvi s kisikom**. Hipoventilacija v smislu znižane frekvence in dihalnega volumna lahko kaže na zastropitev z opioidi. V tem primeru je prvi ukrep ročno predihavanje z dihalnim balonom, ki ima prednost tudi pred aplikacijo antidota, kajti ob hudi bradipneji ali grozeči apneji smrt nastopi hitreje kot učinek protistrupa (2).

Cirkulacija

Pri oceni cirkulacije smo pozorni na hipo oz. hipertenzijo, tahikardijo in bradikardijo. Posnamemo 12-kanalni elektrokardiogram (EKG), ki nam pri specifičnih zastropitvah lahko pomaga pri diagnostiki. Pozorni smo predvsem na širino QRS kompleksa in QT dobo (glej poglavje diagnostika).

Za nadaljnje zdravljenje in diagnostiko nujno potrebujemo vsaj 1 dober IV pristop. Odvisno od

konteksta **odvzamemo PAAK ali PAVK in kri za obposteljne preiskave.**

Zastrupitev z nedihidropiridinskimi blokatorji kalcijevih kanalčkov ali beta blokatorji se lahko manifestira kot kombinacija hipotenzije in paradoksalne bradikardije. V primeru hipotenzije ob zastrupitvi je pomembno agresivno tekočinsko zdravljenje, ob bradikardiji apliciramo atropin v enkratnem odmerku 0.5 mg do skupno 3 mg. Ob sumu na zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov lahko poskusimo z nadomeščanjem kalcija - 30-60 ml 10% CaGlu i.v. Ob sumu na zastrupitev z beta blokatorji je vzročno zdravljenje glukagon. Že dlje časa je pri hudo prizadetih pacientih uveljavljeno zdravljenje tudi kombinacija visokih doz inzulina s hkratnim nadomeščanjem glukoze (50 ml 50% glukoze in 1 IE/kg inzulina v bolusu, nato kontinuirana infuzija 0,5 IE inzulina/kg/h, glukoza za vzdrževanje normoglikemije). Za rezistentno hipotenzijo je zaradi hkratnega inotropnega učinka najprimernejše zdravilo noradrenalin. V primeru grozečega srčnega zastoja lahko poskusimo z infuzijo 20% intralipida (glej tabelo 2). Če so izčrpane vse druge možnosti pride v poštev pri reševanju življenja tudi balonska črpalka za podporo srcu ali celo ECMO (3, 5).

Ob tahikardiji in hipertenziji lahko posumimo na zastrupitev s antiholinergiki, simpatikomimetiki ali serotoninški toksidrom. Tahikardija ob sumu na zastrupitev s holinergiki NI kontraindikacija za atropinizacijo (3).

Hipertenzijo ob zastrupitvi s simpatikomimetiki najprimerneje zdravimo z benzodiazepini, betablokatorji so kontraindicirani (4).

Disability

Med primarnim nevrološkim pregledom se osredotočimo na oceno morebitne lateralizacije, zenic, GKS, izmerimo krvni sladkor.

Mioza lahko kaže na zastrupitev z opiodi ali holinergiki, **midriaza** po drugi strani na zastrupitev s simpatikomimetiki, antiholinergiki, serotonergiki.

Ob testu lateralizacije nas mišična rigidnost po tipu "clasp knife" pripelje do diagnoze nevroleptičnega malignega sindroma.

Pri nizki GKS (< 8) je potrebno presoditi o potrebi po zaščiti dihalne poti.

Epileptični napadi so pogost zaplet zastrupitev. Primarno jih zdravimo s hitro infuzijo benzodiazepinov.

Epileptični napad je lahko tudi posledica hiponatriemije, ki je pri zastrupitvah pogosta.

V primeru, da epileptičnih napadov ne uspemo prekiniti, je smiseln naslednji korak sedacija in intubacija. Fenitoin je kontraindiciran pri zastrupitvi s tricikličnimi antidepresivi, kokainom in teofilinom (4).

Zelo redko so lahko epileptični napadi ob zastrupitvah odporni na terapijo z benzodiazepini, eden od takih primerov je zastrupitev z isoniazidom ali gobami iz rodu gyromitra (pomladanski hrček) - pomemben je odvzem natančne anamneze. Pri epileptičnem statusu zaradi isoniazidov je indicirano zdravljenje z visokimi odmerki piridoksina (vitamin B6).

Ostale nevrološke najdbe ob zastrupitvah navajamo v tabeli (tabela 1).

Hiperglikemija lahko kaže na zastrupitev z blokatorji Ca kanalčkov. Če pacient ni diabetik, nam lahko pomaga razlikovati med zastrupitvijo z blokatorji Ca kanalčkov in betablokatorji (5).

Hipoglikemija je najpogosteje znak zastrupitve s sulfonilsečnino ali inzulinom.

Exposure

Nazadnje moramo, če nam kraj pregleda to dopušča, pacienta sleči, pregledati kožo in izmeriti telesno temperaturo. Pri zastrupitvi z antiholinergiki bomo opažali suho kožo in sluznice, medtem ko bodo bolniki, zastrupljeni s simpatikomimetiki in serotonergiki potni.

Hipertermija je pogosta najdba pri zastrupitvah, povzročijo jo lahko simpatomimetiki, serotoninski sindrom ter nevroleptični maligni sindrom (glej tabelo 1), in sicer preko pretirane mišične aktivnosti. Trajanje izrazito povišane telesne temperature (nad 39°C) pomembno vpliva na morbidnost in mortaliteto pri zastrupitvah. Najpomembnejši ukrep pri hipertermičnem zastrupljenem pacientu je tako agresivno hlajenje in sedacija za prekinitev mišične aktivnosti (3).

Konzultacija toksikologa

Po opravljenem primarnem pregledu, obstojnih preiskavah (PAAK/PAVK, elektroliti), obstojnem ultrazvoku in stabilizaciji pacienta je ob nejasnostih nedvomno pomembna tudi čimprejšnja konzultacija toksikologa. V Sloveniji je toksikolog 24 ur na dan dostopen na telefonski številki 041635500.

Tabela 1: Toksidromi (1,4).

antiholinergični	atropin skopolamin antihistaminiki antiparkinsoniki antidepresivi antipsihotiki mišični relaksanti	Motnje zavesti (delirij, »mad as a hatter«), midriaza, suha in pordela koža (»red as a beet«), hipoperistaltika črevesa, hipertermija (»hot as a desert«), retenca urina, suhe sluznice (»dry as bone«), konvulzije, motnje ritma, rabdomioliza, moten vid (»blind as a bat«)
holinergični	organofosfati	mnemonik DUMB BELLS: <ul style="list-style-type: none">● Diareja● Uriniranje● Mioza/mišična šibkost● Bronhoreja● Bradikardia● Emeza (bruhanje)● Lakrimacija● Letargija● Salivacija/potenje (sweating) »Ubijalska B-triada«: bronhoreja, bradikarija, bronhospazem zmedenost, mioza, depresija ČŽS, konvulzije, mišična oslabelost
opioidni	heroin morfij oksikodon	klasična triada: <ul style="list-style-type: none">● mioza,● motnja zavesti,● depresija dihanja hipotermija, bradikardija, hiporefleksija

sedativi/hipnotiki	barbiturati benzodiazepini etanol	motnje zavesti do kome, ataksija, depresija dihanja, bradikardija, hipotenzija, mioza/midriaza, hiporefleksija
simpatikomimetiki	kokain amfetamini	agitiranost in delirij, paranoja, midriaza, potenje in vročina, tahikardija, hipertenzija, hipertermija, konvulzije, rabdomioliza, miokardni infarkt
salicilati	aspirin	motnje zavesti, respiratorna alkalozna, metabolna acidoza, tinitus, tahipnea, tahikardija, potenje, slabost in bruhanje, ketonuria, krvavitev
serotoninski	SSRI (lahko kombinacija SSRI +/- tramadol +/- MDMA	motnje zavesti, povišan mišični tonus, hiperrefleksija, hipertermija, tremor
nevroleptični maligni	haloperidol risperdon fenotiazini olanzapin	distonija, tremor, mišična rigidnost po tipu "clasp knife", hipertermija, avtonomna nestabilnost, zvišana kreatin kinaza

Diagnostika

Uporaba setov za hitre diagnostične preiskave urina za dokazovanje specifičnih snovi le redko spremeni ukrepanje in potek zdravljenja, ob tem je nenatančna in nezanesljiva, zato se je ponavadi ne poslužujemo.

Pri bolnikih, pri katerih sumimo na specifično zastrupitev, si lahko pomagamo z dokazovanjem nivoja snovi v krvi (etanol, paracetamol, salicilati, digoksin itd.). Dokazovanje nejasnega toksina z naprednimi biokemijskimi tehnikami v urgentni obravnavi bolnika nima svojega mesta, saj bom rezultat dobili prepozno.

Pri diagnostiki sta nam lahko v veliko pomoč plinska analiza arterijske krvi (PAAK) in EKG (4).

PAAK

Odvisno od klinične konteksta je plinsko analizo arterijske ali venske krvi smiselno opraviti pri vsakem kritično bolnem zastrupljencu. Pri zastrupljencih, pri katerih sumimo na zastrupitev s CO ali methemoglobinemijo moramo opraviti tudi določitev karboksihemoglobina in methemoglobina. Preiskavi nista vključeni v običajen PAAK ali PAVK (4).

Pogosta najdba pri zastrupitvah je metabolna acidoza. Ob tem je pomembno, da izračunamo anionsko vrzel po formuli: $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$. Vrednosti nad 14 mEq/L so povišane. Anionska vrzel je lahko povišana na račun večje produkcije endogenih kislin (laktat) oz. prisotnost eksogenih kislin (salicilati). Potencialne vzroke povišane anionske vrzeli si lahko zapomnimo z mnemotehničnim sredstvom CAT MUDPILES:

- Cianid, CO
- Aspirin, alkoholna ketoacidoza
- Toluen
- Metformin, metanol

- Uremija
- Diabetična ketoacidoza
- Paracetamol, propofol, propilen glikol
- Iron (železo), isoniazid, ibuprofen
- Laktat
- Etilen glikol
- Salicilati, stradanje (ketoacidoza)

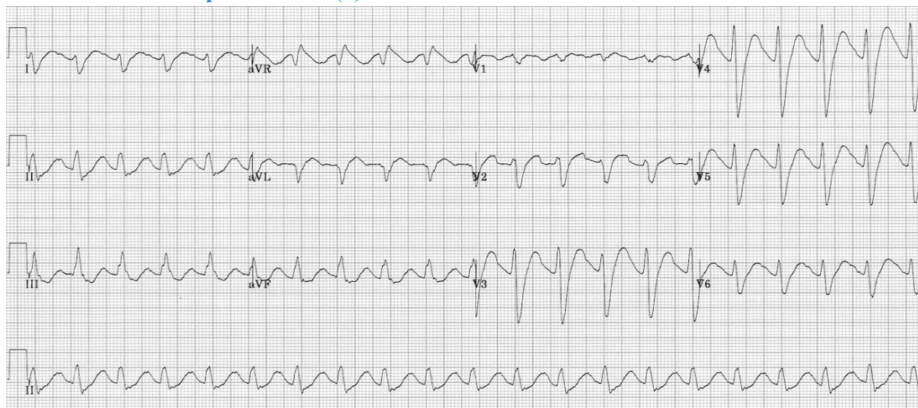
Ko pri pacientih z metabolno acidozo in visoko anionsko vrzeljo izključimo najpogostejše vzroke stanja, obstaja sum na zastrupitev s toksičnimi alkoholi. Tedaj lahko v prvi fazi opazimo predvsem povečano osmotsko vrzel: gre za osmotsko aktivne delce. Ti dve snovi se v telesu nato metabolizirata v kisline: v poznejši fazi opažamo normalizacijo osmotske vrzeli in nastanek nepojasnjene metabolne acidoze s povečanjem anionske vrzeli. Zdravilo izbora je Fomepizol 15 mg/kg, nato 10 mg/kg na 12h (do skupno 4x), v poštev pride tudi hemodializa (glej tabelo 3).

Pri žrtvah požarov, pri katerih opažamo metabolno acidozo z močno povišanim laktatom (nad 10 mmol/ L), brez obsežnih opeklin ali drugih vzrokov hiperlaktatemijo, posumimo na zastrupitev s vodikovim cianidom. Laktatna acidoza je vzrok metabolne acidoze tudi pri zastrupitvi s CO, metforminom, železom in isoniazidom (1).

EKG

Široki QRS kompleksi v kombinaciji z desno osjo na EKG lahko nakazujejo zastrupitev z zdravili, ki delujejo podobno kot IA razred antiaritmikov. To so amantadin, kokain, difenhidramin, kinin in triciklični antidepressivi. Ta zdravila blokirajo hitre natrijeve kanalčke v Hisovem snopu in Purkinjevih vlaknih ter na ta način podaljšajo prevajanje. Ti pacienti imajo znižan iztisni delež, največkrat so klinično hipotenzivni. S toksini povzročene široke QRS komplekse težko ločimo od širših QRS kompleksov, ki jih povzročajo drugi dejavniki - navadno so kompleksi širši od 100 ms, prisotne so spremembe v zadnjih 40 ms (R val v aVR, S val v I in aVL), desna os, desnokračni blok. Predvsem so te spremembe značilne za zastrupitve s TCA. Ob sumu na zastrupitev s TCA in predhodno opisovanimi spremembami je terapijo izbora NaHCO₃ 1-2 mEq/kg s ciljem zoženja QRS kompleksov (glej tabelo 3) (1).

Slika 1: EKG zastrupitve s TCA (9).



Podaljšanje QT dobe je pogost neželen učinek mnogih zdravil (tabela 3). Prav tako QT dobo podaljšujeta hipokalemija in hipomagnezemija, Podaljšana QT doba predstavlja tveganje za degeneracijo v polimorfno VT (torsades de pointes) oz. VF. (1)

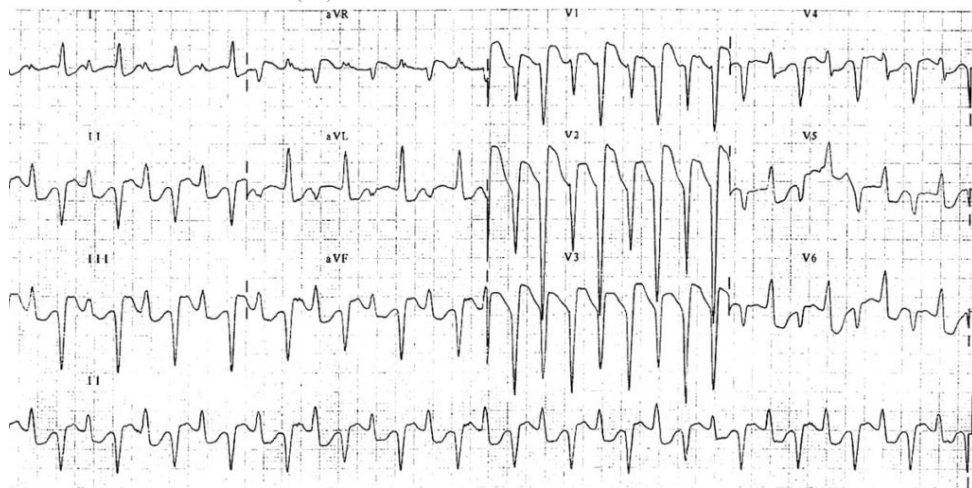
Tabela 2: Pogosta zdravila, ki podaljšujejo QT dobo (1, 4).

amiodaron	fluoksetin	kinidin
klaritromicin	haloperidol	sotalol
dizopiramid	ibutilid	terfenadin
eritromicin	metadon	terodilin
flukonazol	prokainamid	

Efekt digitalisa (digoksina) na EKG NE kaže na zastrupitev z digoksinom, temveč zgolj na kronično jemanje. Te spremembe so descendentne denivelacije ST spojnice, negativni T val in skrajšanje QT intervala. **Zastrupitev z digoksinom** se na EKG najpogosteje manifestira kot pogoste ventrikularne ekstrasistole, bradikardije, atrijske tahiaritmije z AV blokom, ventrikularni bigeminus, ventrikularna fibrilacija ali tahikardija. Redko se lahko pojavi bidirekionalna ventrikularna tahikardija (slika 2), ki pa NI patognomonična.

Vzročno zdravimo zastrupitev z digitalisom s specifičnimi protitelesi (Fab). Če le ta niso takoj na voljo, lahko bradikardijo zdravimo z atropinom, hipotenzijo pa z bolusi tekočin (6).

Slika 2: Bidirekionalna VT (10).



Zdravljenje

V osnovi želimo pri zastrupljenцу omejiti količino snovi, ki se absorbira oziroma prekiniti njeno delovanje. V odsotnosti obstoja antidota, zagotavljamo podporno zdravljenje, da pacient preživi dovolj dolgo, da se strup sam odstrani iz telesa (npr. ECMO ob hudi zastrupitvi z betablokatorji).

Dekontaminacija

Osnovni pogoj za pričetek zdravljenja je prekinitev izpostavljenosti zastrupljenca strupu. Strupe, ki se nahajajo na koži odstranimo tako, da bolnika popolnoma slečemo in umijemo z velikimi količinami vode in milom. Tak primer so zastrupitve s toksičnimi oljnimi raztopinami in organskimi topili (organofosfati in drugi pesticidi). Toksične raztopine na oljni osnovi odstranjujemo z vodo in milnico. Kemičnih snovi (kisline in baze) ne nevtraliziramo, saj gre v tem primeru za eksotermne procese (sproščanje toplote), ki lahko povzročijo dodatno poškodbo, jih pa obilno spiramo. Strupe, ki so prišli v stik z očesom odstranjujemo z obilnim izpiranjem z vodo ali fiziološko raztopino; vsaj 2 litra tekočin (1, 3).

Lavaža (izpiranje) želodca se izvaja le, ko je bolnik zaužil življenje ogrožajočo količino strupa in od je zaužitja minila manj kot ura in/ ali je zaužita snov v obliki s podaljšanim sproščanjem oz. v primeru, ko je zaužita substanca visoko toksična, vzročnega antidota pa nimamo. Glavna nevarnost je možnost aspiracije. Po potrebi bolnika tudi endotrahealno intubiramo. Želodec izpiramo z 200 – 300 ml mlačne tekočine (pri otrocih 10 ml/kg). Proces izvajamo, dokler ni tekočina, ki priteče iz želodca popolnoma bistra. Na koncu lahko v želodec apliciramo še aktivno oglje. Kontraindikacije so nezavest z nezaščiten dihhalno potjo, zaužitje kislin in baz, naftnih derivatov, motnja zavesti s krči (1, 7, 8).

Učinkovitost enkratne doze aktivnega oglja ni dokazana (1). Aktivno oglje veže večino organskih in nekatere anorganske snovi (npr. analgetiki, antipiretiki, sedativi, hipnotiki, antiepileptiki, triciklični antidepressivi, kardiotonični glikozidi, sulfonamidi, kinin, teofilin, nikotin). Aktivno oglje NE veže železa, litija, svinca. Odmerek je 1 g/kg telesne teže. Večkratno dajanje aktivnega oglja je indicirano pri zaužitju snovi z dolgim razpolovnim časom (0,25 – 0,5 g/kg na 2-6 ur pri zaužitju karbamazepina, dapsona, fenobarbitona, kinina, teofilina in retardnih oblik zdravil). Kontraindikacije so perforacija požiralnika ali želodca, potreba po urgentni gastroskopiji (zaradi slabše vidljivosti) (4, 7, 8).

Pospešena eliminacija

S hemodializo lahko odstranjujemo salicilate, litij, teofilin, valproat, etilen glikol, metanol, paracetamol (ob masivni zastrupitvi), fenobarbital.

Manj uporabljene metode pospešene eliminacije so še: alkalizacija oz zakisanje urina, irigacija črevesja (4).

Tabela 3: **Specifični antidoti** (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Strup	Antidot	Doziranje
paracetamol	N-acetil cistein	bolus 140 mg/kg p.o., nato 70 mg/kg p.o./4h, 3 dni ALI bolus 200 mg/kg i.v. v 4h, nato 100 mg/kg i.v. v 16h
holinergični toksidrom (organofosfati, inhibitorji holinesteraze)	atropin	1-2 mg i.v. do atropinizacije (prekinitve bronhosekrecij) otroci: 0.3 mg/kg/i.v.
antiholinergiki	fizostigmin	0.5-2 mg, otroci 0.02 mg/kg i.v. do največ 0.5 mg)
zaviralci Ca kanalčkov beta blokatorji	10% CaGlu (slaba učinkovitost) Inzuln v visokem odmerku 20% Intralipid glukagon	30-60 ml i.v., lahko na periferijo 1 E/kg i.v. bolus, nato 0,5-1 E/kg/h i.v. (nadomeščamo glukozo, bolus 0,5 g/kg, nato za normoglikemijo) bolus 100 ml i.v. v 1 min, nato 400 ml i.v. v 20 min, otroci: 1,5 ml/kg/i.v., nato 0,25 ml/kg/min 3-10 mg i.v., otroci: 50-150 mcg/kg iv
zaviralci Na kanalov (TCA)	NaHCO ₃	bolus 1-2 mEq/kg i.v., nato 2 mEq/kg/h i.v.
cianid	3% natrijev nitrit hidroksikobalamin	10 ml i.v., otroci: 0,33 ml/kg i.v. 70 mg/kg i.v. (max 5 g) v 30 min, lahko do 3x
digoksin	digoksin FAB	5-10 vial i.v., otroci: 1-2 viali i.v.
etilenglikol metanol	fomepizol	15 mg/kg v 30 min, nato 10 mg/kg i.v. na 12h do skupno 4x
benzodiazepini	flumazenil	0,2 mg i.v., otroci: 0,01 mg/kg iv
opioidi	nalokson	0,4-2 mg i.v. (kolikor je potrebno), otroci: 0,01 mg/kg i.v.

Reference:

1. Brent, J. & Burkhart, Keith & Dargan, Paul & Hatten, B. & Megarbane, Bruno & Palmer, R. & White, J. (2017). The critically poisoned patient. In: *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*
2. Andrew Stolbach, MD, MPH, FAACT, FACMT, FACEP, Robert S Hoffman, MD Acute opioid intoxication in adults (maj 2022): dostopno na uptodate.com
3. Michael E. Winters, Michael C. Bond, Peter DeBlieux, Evie G. Marcolini (2017) Emergency Department Resuscitation of the Critically Ill, 2nd Edition: A Crash Course in Critical Care
4. Mehruba Anwar Paris, Diane P. Calello: Foundown: Approach to the patient with an Unknown Poisoning
5. Fermin Barrueto, Jr, MD, FACEP, FAAEM, FACMT, Stephen J Traub, MD, Jonathan Grayzel, MD, FAAEM: Calcium channel blocker poisoning (maj 2022) dostopno na uptodate.com
6. Michael D Levine, MD, Ayrn O'Connor, MD: Digitalis (cardiac glycoside) poisoning (maj 2022), dostopno na uptodate.com
7. Možina M, Jamšek M., Zastrupitve. In: In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta; 2011. p. 1529 – 1627.
8. Hack JB, Hoffman RS. General Management of Poisoned Patients. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: c comprehensive study guide 7th Edition*. New York: McGraw Hill Medical, cop. 2011. p. 1187 - 1193
9. Vir slike: <https://litfl.com/tricyclic-overdose-sodium-channel-blocker-toxicity>
10. Vir slike: <https://litfl.com/digoxin-toxicity-ecg-library>

Opioidni toksidrom

Avtor: **Filip Taseski**¹, dr. med.

1) Urgentni center Izola, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

Recenzent: **Metin Omerović**², dr. med.

2) Urgentni center Maribor, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor 2000

Uvod

Opioidi - širok pojem za vse snovi (po izvoru sintetične, semi-sintetične ali naravne) z **morfiju** podobno sestavo in/ali efekti. Opiati (ožji pojem) imenujemo organske opioide **naravnega** izvora, pridobljene iz soka opijevega maka (*Papaver somniferum*), mednje sodijo morfin, kodein in tebain. Predstavniki opioidov **semi-sintetičnega** izvora so: heroin, oksikodon, etilmorfin, hidrokodon, hidromorfon. Predstavniki **sintetičnega** izvora pa so: fentanil, metadon, tramadol, tapentadol, buprenorfin, piritramid ter petidin. Sintetični opioidi z morfinom nimajo izvorno nič skupnega, so pa po svojem učinku podobni po delovanju (1, 3).

Apliciranje navedenih snovi je možno po številnih poteh, saj sta absorpcija in bio-razpoložljivost dobri pri peroralni, intravenski, intramuskularni, transdermalni ter subkutani poti aplikacije. Različne oblike opioidov (zdravila in prepovedane droge) se lahko aplicirajo na različne prej navedene načine (1).

Tabela 1: **Razdelitev opioidov (3).**

Naravni opioidi = opiat	Morfin, kodein, tebain
Semi-sintetični opioidi	Heroin, oksikodon, etilmorfin, hidrokodon, hidromorfon
Sintetični opioidi	Fentanil, remifentanil, metadon, tramadol, tapentadol, buprenorfin, piritramid, petidin

Zastrupitev z opioidi se lahko pojavi kot posledica namernega ali nenamernega predoziranja, rekreativne uporabe ali kot stranski učinek terapevtske uporabe. Navkljub različnim receptorskim preferencami različnih opioidov, ti v višjih, toksičnih dozah, izgubijo svojo specifičnost in povzročajo v osnovi enak toksidrom (3).

Zloraba opioidov (tako v obliki zdravil kot prepovedanih drog) je ena pogostejših odvisnosti v Sloveniji. Po statistiki zastrupitev s PAS na IPP UKC Ljubljana (med 2011-2015) zloraba opioidov zaseda tretje mesto (za konopljo ter kokainom). V Združenih državah Amerike se zadnjih 15 let njihova raba oz. zloraba dramatično vzpenja. Vzrokov je seveda več, njihova razlaga ni namen tega prispevka. V Sloveniji tega trenda ne beležimo (5).

Farmakološki profil

Opioidi modulirajo nocicepcijo na terminalnih stikih aferentnega živčevja v osrednjem živčnem sistemu ter na periferiji, prav tako pa imajo neposredne in posredne učinke prek receptorjev v gastrointestinalnem traktu, kardiovaskularnem ter dihalnem sistemu. Poleg analgetičnega in sedativnega učinka, ki sta ključna pri terapijski kot rekreativni uporabi, so še antitusiki ter antidiaroiiki (1, 3).

Delujejo na tri primarne, za opioide specifične GPC receptorske sisteme: Mu receptorji (3 podtipi); Kappa receptorji (3 podtipi) ter Delta receptorji (2 podtipa). Delujejo pa še na 2 manj pomembna in manj poznana sistema (glej tabelo 2) (3).

Receptorji se razlikujejo glede na morfolologijo in distribucijo po organskih sistemih. Učinkovine imajo različne afinite in potentnost za receptorska mesta. Vsi opioidni agonisti so različno potentni za Mu receptorje. S tem dosežejo glavne farmakodinamične učinke in v manjši ali večji meri neželene učinke. Ob predoziranju je najbolj poznana depresija dihanja.

Določeni opioidi imajo tudi učinke na druge sisteme, ki so lahko klinično pomembni, kar bo omenjeno v nadaljevanju prispevka (3).

Tabela 2: Opioidni receptorski sistemi (3).

Mu receptorski sistem	Analgezija, sedacija, mioza, respiratorna depresija, supresija kašlja, evforija, upočasnitev gastrointestinalne motilitete
Kappa receptorski sistem	Blaga analgezija, sedacija, mioza, upočasnitev GI motilitete, disforija, halucinacije
Delta receptorski sistem	Blaga analgezija, antidepresivni efekt
Nocicepcijski receptorski sistem (NOR)	Analgezija in nocicepcija
Zeta receptorski sistem (ZOR)	Kompleksen mehanizem delovanja v embriogenezi ter v razvoju normalnih in tumorskih tkiv.

Na zgornje receptorske sisteme delujejo tudi endogeni opioidi kot so: enkefalini, endorfini, endomorfini, disnorfini in orfanini.

Opioidi se, glede na **farmakokinetični** profil, delijo še na kratko- ter dolgodelujoče ter na posebne formulacije snovi s podaljšanim sproščanjem (»sustained release«). Ob peroralnem vnosu je vrh koncentracije dosežen med 30-60 minut. Ob gastrointestinalni absorpciji, so izpostavljeni metabolizmu prvega prehoda v jetrih, zato se njihova biorazpoložljivost razlikuje. Ob enakem odmerku je zato potencia višja pri parenteralni aplikaciji (3).

Večina opioidov ima sicer velik porazdelitveni volumen, kar pomeni, da se dobro razporedijo po tkivih. Vsi so podvrženi jetrnemu metabolizmu (različno aktivni ali neaktivni metaboliti) ter renalni

ekskreciji. Spremembe v delovanju teh 2 sistemov zato lahko vplivata na dosežene plazemske koncentracije opioidov in s tem na manifestacijo neželenih učinkov (3).

Ob visokih plazemskih koncentracijah opioidov (nad terapevtskimi nivoji) se farmakokinetika nekoliko spremeni zaradi encimske nasičenosti, kar okrepi toksični efekt in podaljša delovanje snovi (3).

Tabela 3: Ekvivalentni odmerki ter trajanje učinka pogostih opioidov (2).

Učinkovina	Per os ekvivalent morfinu 10 mg s.c.	Parenteralni ekvivalent morfinu 10 mg s.c.	Trajanje učinka	Eliminacijski razpolovni čas
Morfij	30 mg	10 mg	3 do 4 h	2,5 do 4h
Fentanil	125 mcg	100 mcg	1 h	2 do 3 h
Metadon	20 mg	10 mg	8 do 12 h	12 do 18 h
Tramadol	100 mg	100 mg	4 do 6 h	5 do 7 h
Heroin	15 mg	5 mg (naivni uporabnik)	3 do 6 h	

Klinična slika – splošni del

Najbolj značilna manifestacija predoziranja je respiratorna depresija (hipoventilacija zaradi neposrednega depresornega učinka na respiratorni center medule), nato depresija CŽS (od somnolence do globoke kome), ter mioza (efekt na receptorje v Erdinger-Westphalovem jedru tretjega možganskega živca). Gre za značilno triado opioidnega toksidroma (1).

Respiratorna depresija se tipično kaže s plitkim in počasnim (pod 12/min) dihanjem, ki ga spremlja hipoksemija, cianoza in hiperkarbija. Mioza ni prisotna vedno; določeni opiodi je ne povzročajo (meperidin), prav tako pa pogosto vnosi opioidov spremljajo tudi druge psihoaktivne snovi, ki lahko miozo zabišejo ali ustvarijo celo midriazo. Ta je lahko tudi posledica hude hipoksije možganov (1, 2).

Ostali simptomi in znaki toksičnosti so še **bradikardija**, bronhospazem, retenca urina, **hipotermija**, **blaga hipotenzija**, pruritus, pordelost kože, **slabost**, **bruhanje**, zmanjšana motiliteta gastrointestinalnega sistema, zakasnelo praznjenje želodca, **konstipacija** in paralični ileus. Prav tako je lahko najdba hipoglikemija, ki se pojavi kadar je pridružena zastupitev z etanolom ali pri slabo prehranjenih odvisnikih, ki dlje časa ne jedo. Hipotenzija, pruritus in pordevanje so povzročeni z ne-alergijskim histaminskim sproščanjem (1, 3).

Ena od komplikacij je tudi pljučni edem v sklopu toksične **poškodbe pljučnega parenhima** in vaskularne strukture. Vzrok sicer ni definitivno pojasnjen, povezujejo ga z povečano prepustnostjo pljučne mikrovaskulature po vzoru ARDS ter direktne poškodbe alveolov povzročene s sproščanjem histamina in nevrogenega mehanizma pljučnega edema. Ko govorimo o poškodbi pljučnega parenhima, je potrebno diferencialno diagnostično še omeniti aspiracijski pnevmonitis ter nato pljučnico, ki prav tako kasneje privedeta do poškodbe pljučnega parenhima. Gre za zaplet, ki lahko spremlja predoziranje z opiodi. Je posledica slabosti, nevarnosti bruhanje ter ob tem zmanjšanih refleksih dihalne poti, ki predoziranje lahko spremlja (1, 2).

Zanimiva mnemonika, ki opominja na klinično sliko, je **MORPHINE** (tabela 4).

Tabela 4: Mnemonik **MORPHINE**.

M	Mioza
O	»out of it« - depresija CŽS
R	Respiratorna depresija
P	Pulmonary injury (aspiracija, plj. edem)
H	Hipotenzija, hipotermija
I	»Ileus« (zmanjšana motiliteta GI trakta, retenca urina)
N	Nausea
E	»emesis«

Akutna odtegnitev

V kolikor tolerantni kronični uporabnik preneha z rednim jemanjem opioidov ali pa mu z višjim odmerkom naloksona antagoniziramo opioidne receptorje, pride do akutne odtegnitve. Le-ta ni smrtno nevarna (za razliko od alkoholne), je pa lahko klinična slika dramatična in je pri obravnavi pacienta s predoziranjem ne želimo sprožiti z nepremišljenim odmerjanjem naloksona, kadar to ni potrebno. V klinično sliko sodijo: solzenje in rinoreja, zehanje, piloerekcija, bolečine in krči mišičja, diareja, bruhanje in slabost, midriaza, fotofobija, nespečnost ter avtonomna disfunkcija (tahikardija, hiperrefleksija, potenje, tahipneja, hipertenzija, hipertermija) (2).

Klinična slika – specifični del

Metadon

Metadon je sintetični opioid uporabljamo kot **nadomestno terapijo** za opioidne odvisnike, lahko tudi kot analgetik pri kronični bolečini. Gre za dolgodelujoči opioid z delovanjem 8 do 12h. S ponavljajočim odmerjanjem se njegov čas učinka podaljša tudi na 22 do 36 ur, kar mu omogoča enkratno dnevno aplikacijo pri substitucijskem zdravljenju. Metadon ima visok potencial za smrtni izhod povezan s predoziranjem, predvsem v kombinaciji z drugimi psihoaktivnimi snovmi. Klinična slika predoziranja je značilna za opioidni toksidrom. Izstopa pa predvsem trajanje sindroma, ki lahko vodi v potrebo po kontinuirani infuziji naloksona ter tudi po bolj intenzivnem in dolgotrajnem respiratornem monitoringu. Ima tudi nekaj specifičnih učinkov kot so **prolongacija QT intervala**, serotoniniski sindrom ter senzorinevralno izgubo sluha. Prolongacija QT dobe se pojavi pri akutnem predoziranju ter tudi ob kronični uporabi. Ob akutnem predoziranju s prolongacijo je nevarnost disritmij visoka, pacient potrebuje natančen nadzor elektrolitov, ukinitvev metadona in monitoring vitalnih funkcij. Ob kronični terapiji je prolongacija do 500 ms korigiranega QT še sprejemljiva, zahteva pa nadzor elektrolitov (preprečevanje hipokaliemije ter nadomeščanje magnezija za zniževanje QT dobe) ter pogoste EKG kontrole (1, 2).

Kot substitucijsko zdravljenje metadon odvisniki prejemajo v posebej določenih ambulantah, po posebej določenem programu z individualnimi dozami. Prejemajo ga v obliki raztopine pomešane s pomarančnim sokom.

Tramadol

Tramadol ni opioid, ker nima direktne vezave na opioidni receptorski sistem. Šele po metabolizmu v jetrih nastane aktivni metabolit O-desmethyltramadol, ki se veže na Mu receptorje. Farmakološki učinki tramadola znotraj populacije so zelo pestri. Na njegovo farmakodinamiko vplivajo genetske mutacije, medtem ko farmakokinetiko najpogosteje spreminjajo bolezni jeter ali jemanje učinkovin, ki aktivirajo sistem Cyt P450 (1).

Eden od specifičnih učinkov tramadola je t.i. **serotoninski toksidrom**. Le-ta se pojavi predvsem ob kombiniranem jemanju tramadola z inhibitorji MAO, SSRI ter linezolidom. Gre sicer za spekter spremenjene kvalitativne zavesti (od anksioznosti do delirija), hipertermije, avtonomne nestabilnosti, hiperrefleksije, mišične rigidnosti posebej spodnjih okončin. Posebnost sindroma pa so klonizmi. Klonus se tipično pojavlja v mišičnih skupinah spodnjih okončin (npr. pri nenadni dorzifleksiji stopala pride do klonizmov le-tega) (1, 2).

Tramadol tudi zniža prag za **konvulzije**. V kolikor se kombinira z drugimi zdravili, ki prav tako znižujejo prag (tipično fluorokinolonski antibiotiki) lahko privede do konvulzij, ki pa so ponavadi omejenega trajanja in same izzvenijo, brez antikonvulzivov. Pri serotoninskem toksidromu niso prizadeti opioidni receptorji, zato nalokson ni učinkovit (2).

Diagnostika

Specifičnega laboratorijskega parametra ali testa na psihoaktivno snov, ki bi diagnozo z gotovostjo potrdil, ni. Najpomembnejše v diagnostiki predoziranja s opioidi je klinična prepoznava prej opisane **triade opioidnega toksidroma**. Ob tem pri postavitvi diagnoze pomaga tudi hitrost učinka naloksona. Če imamo opravka z izoliranim predoziranjem z opioidi, pa četudi je zastрупitev kritična, se bodo pacienti zelo hitro odzvali na zdravljenje z naloksonom. V nasprotnem primeru je potrebno diferencialno diagnostiko poglobiti.

Kot pri vsakem akutno ogroženem pacientu potrebujemo jasno usmerjen in celovit pregled po **protokolu ABCDE**. Pomembna je ocena respiratornega statusa: saturacija kisika, nivo izdihanega ogljikovega dioksida, frekvenca dihanja, ocena dihalnega napora ter avskultacija pljuč. Pri oceni stopnje zavesti je le-ta zožena v različni meri, od blage somnolence do globoke kome, kar vrednotimo z Glasgowsko koma lestvico. Status kardiovaskularnega sistema ocenimo z utripom in krvnim tlakom, ki sta pogosto relativno znižana, sicer pa hipotenzija in bradikardija po navadi nista tako izraženi kot depresija dihanja in zavesti. Posnamemo tudi EKG, ki je posebej pomemben, če gre za zastрупitev z metadonom, kjer grozi podaljšana QT doba.

Pri kardiovaskularnem pregledu ABCDE protokola pride na vrsto tudi vzpostavitev intravenskega dostopa, kar pa je pri opioidnih odvisnikih pogosto težavno. Če po smo po treh poizkusih ali 3 minutah neuspešni, je glede na klinični kontekst indiciran intraosalni pristop. Za vrednost ogljikovega dioksida in oceno respiratornega statusa v urgentnem centru odvezamemo PAVK ali PAAK. V kolikor je pacient hipoksemičen potrebujemo PAAK, sicer je vrednost ogljikovega

dioksida pridobljena iz PAVK ustrežna. Pomemben je tudi elektrolitski status ter nivo glukoze. Hipoglikemija lahko spremlja zastrupitev z opiodi (1,2).

Pomemben del kliničnem pregledu je **pregled kože**, v kontekstu sledi fentanilskih obližev, brazgotin ob i.v. apliciranju opiodov, znakov »skin poppinga« - poškodba kože in podkožja kot posledica subkutane aplikacije. Sem spada tudi pregled okolice pacienta (na terenu) v smislu pripomočkov uporabljenih za apliciranje droge (»drug paraphernalia«) ali pa embalaže predpisanih zdravil opiodne družine (1).

V **diferencialni** diagnostiki zastrupitve z opiodi pridejo v poštev zastrupitve z etanolom, drugimi sedativi (benzodiazepini), atipični antipsihotiki ter drugimi substancami (1). Od **ne-toksikoloških vzrokov** pride v poštev ishemična ali hemoragična možganska kap debela ali cerebeluma, SAH, intrakranialne travmatske poškodbe, meningoencefalitis, možganski tumor, avtoimuni demielinizacijski encefalomyelitis, tromboza venskih sinusov, zastrupitev s CO ter disekcija aorte.

Zdravljenje

Stabilizacija in simptomatska podpora

Zaščita dihalne poti in dihalna podpora sta osnovna podpora ukrepa. Glede na to, da je pri zastrupitvi z opiodi najbolj kritična zapora dihalne poti ob nezavesti ter hipoventilacija sta poglavitna prva ukrepa sprostitev dihalne poti in ventilacija z dihalnim balonom, če je ta potrebna. Tovrstno ukrepanje po protokolu ABCDE ima prednost pred aplikacijo naloksona, saj se z izgubljanjem časa večamo tveganje za sekundarni srčni zastoj ob apneji ali kritični bradipneji. Ob izolirani zastrupitvi z opiodi je uporaba antidota, ob seveda predhodni sprostitvi dihalne poti in morebitni prehodni podpori ventilacije z balonom in masko, večinoma zadosten terapevtski ukrep za izboljšanje stanja. Endotrahealna intubacija je redko potrebna. Smiselna je v primerih, ko je prisotna zastrupitev z več substancami in respiratorna depresija ter motnja zavesti posledično nista dobro odzivni na nalokson, še posebej če je ob tem prišlo do aspiracije ali če je za aspiracijo visoko tveganje (1,2). Mehanična ventilacija je indicirana tudi, kadar je prisotna huda hipoksija, ki se ne odziva na visoke odmerke kisika. Z zvišanjem tlaka na koncu izdiha (PEEP) zagotavljamo primerno nasičenosti krvi s kisikom. Če bolnik varuje dihalno pot in ima ohranjeno zavest, je smiselna tudi uvedba neinvazivne ventilacije.

Dekontaminacija

Dekontaminacija pride v poštev pri ti. "body-packerjih" oz. osebah, ki drogo pogoltnejo ter prenašajo oz. tihotapijo na ta način (1). V kolikor ti ljudje pridejo na urgenco v spremstvu policije, brez njihovega dovoljenja, nimamo pravice izvajati dekontaminacije oz. drugih posegov za ugotavljanje in odstranitev vrečk droge (RTG, CT, EGDS). Pacienta moramo opozoriti, da lahko vrečka počí in pride do smrti zaradi predoziranja. V kolikor se pacient strinja, lahko izvajamo dekontaminacijo.

Z slikovno diagnostiko drogo lociramo ter nato z ustrežno metodo izločimo. V kolikor je do razpoka prišlo pride v poštev ti. »whole bowel irrigation« oz. izpiranje celotnega črevesa (1). Podoben princip velja tudi za ti. »body stuffer-je«. To so osebe ki pogoltnejo manjšo količino droge na dušek, z namenom odstranitve dokazov pred policijo. Glede na to, da v tem primeru pakiranje droge ni prilagojeno tihotapljenju so tovrstni primeru bolj nevarni za predoziranje.

Uporaba aktivnega oglja pride v poštev pri določenih populacijah, kot je pediatrična, v kolikor je pacient pri polni zavesti ter v kolikor je dihalna pot zaščitena. Smisel ima tudi pri uporabi preparatov s podaljšanim sproščanjem. Odmerek je 1 g/kg per os (1).

Pospešitev eliminacije – ni učinkovitih tehnik (1).

Antidot

Nalokson je kompetitivni opioidni antagonist, ki hitro izpodrine opioide z receptorjev. Njegovo hitro delovanje ima poleg terapevtsko tudi diagnostično vrednost pri potrditvi suma na zastrupitev z opioidi. Aplicira se lahko intravensko, intraosalno, intramuskularno, inhalacijsko ter endotrahealno. Intramuskularna pot je predvsem pomembna, ker je lahko dostopna. Intravenska pot pa je boljša kot druge s stališča najbolj predvidljive in najbolj učinkovite titracije. V osnovi je nalokson indiciran kadar sumimo na opioidni toksidrom. Torej ima pacient pomembno respiratorno depresijo ter stanje zožene zavesti. Izolirana motnja zavesti z ohranjenim spontanim učinkovitim dihanjem ni indikacija za uporabo naloksona (1).

V urgentnem centru je večinoma indicirana intravenska uporaba. V izogib akutne odtegnitve je potrebno uporabiti najnižji učinkovit odmerek. V kolikor pacient spontano diha in ne gre za periarestno respiratorno depresijo, pričnemo z **40 mcg** dozo pri opioidnem odvisniku oz. **0,4 mg (400 mcg)** pri za opioide naivnemu pacientu. Sledi nadaljna **titracija na 2 do 3 minute** (od 40 mcg do 0,4 mg) do želenega efekta. Pričetek delovanja naloksona pri intravenski uporabi je **manj kot 2 minuti**, učinek traja med **30 min in 90 minut**, kar je načeloma krajše kot je delovanje večine opioidov. Smiselno je titrirati nalokson do učinka, kjer dosežemo ustrezen respiratorni status ter še vedno blago sedacijo, v izogib agitaciji oz. agresiji ob akutnem odtegnitvenem sindromu. Ponavadi odpravo respiratorne depresije dosežemo že z nizkimi dozami antidota. V kolikor do odprave ne pride po več aplikacijah (skupno do 10 mg) je potrebno razmišljati o drugih vzrokih (1,4). V literaturi je navedena maksimalna skupna doza 10 mg, potrebno pa se je zavedati, da pri opioidni zastrupitvi načeloma učinek dosežemo mnogo prej. Ponavljanje odmerkov na 3 min do maksimalnega odmerka je smiselno samo kadar smo z gotovostjo prepričani, da je pri zastrupljencu ključen vzrok opioidno predoziranje. Sicer moramo že zgodaj tekom obravnave razmišljati o drugem vzroku za vztrajajočo motnjo zavesti, hipoventilacijo, hipoksemijo ali miozo.

V kolikor je nalokson učinkovit in nato sledi vnovično poslabšanje respiratornega statusa, je smiselno dozo ponoviti ter vzpostaviti kontinuirano infuzijo. Če s kontinuiranim apliciranjem naloksona uspešno vzdržujemo dihanje, mehanična podpora ni potrebna. Pri infuziji naloksona uporabimo **polovico do tretjino odmerka, ki je bila učinkovita bolusno, na uro** (1). Samo bolusno doziranje je sicer ponavadi od 40 mcg do 400 mcg, s ponavljanjem na 2 do 3 minute. Pri intravenski uporabi so ponavadi hitro učinkoviti odmerki do 100 mcg.

V primeru apneje oz. grozeče apneje in jasne cianoze (arestno ali periarestno stanje) je ključen terapevtski ukrep takojšnja sprostitev dihalne poti ter pomoč pri ventilaciji z ročnim balonom. Nato sledi uporaba naloksona - uporabimo višje odmerke, lahko do 2 mg i.v., s ponavljanjem na 3 minute. do skupnega odmerka 10 mg (2).

Nalokson lahko alternativno uporabimo tudi **intranazalno, intramuskularno, subkutano ter inhalacijsko**. Intranazalno odmerjanje je pogosto v ZDA, kjer so pred-pripravljeni seti dostopni v raznih centrih ter v policijskih vozilih. Odmerjanje je sicer 1 do 2 mg v vsako nosnico, izmenično. Pri **intramuskularni** in subkutani uporabi je odmerjanje **400 mcg bolusno**. Pomen intramuskularne

uporabe pri odvisnikih je ključen, saj je pri njih večinoma vzpostavitev intravenskega dostopa težka. Pri i.m. uporabi je pričetek delovanja naloksona **v 2 do 5 minutah**. Pomanjkljivost intramuskularne aplikacije je nepredvidljivost hitrosti delovanja (1, 2).

Opazovanje

Po vzpostavitvi zadovoljivega dihanja je potrebno bolnika, po predoziranju z heroinom opazovati vsaj še 4 ure po zadnjem odmerku naloksona, saj lahko znotraj dveh ur pride do vnovične depresije CZS in dihanja. Ustrezen čas opazovanja je seveda še bolj pomemben pri zastrupitvah z metadonom, kjer je opazovanje smiselno 24 ur. V kolikor se po ponovljenem odmerku naloksona vnovič ponovi depresija dihanja in osrednjega živčevja, je smiselna kontinuirana infuzija, s prej omenjenim odmerjanjem. Ob hujših kliničnih slikah, ki se nepopolno odzovejo na zdravljenje; potrebi po kontinuirani aplikaciji naloksona; zapletih zastrupitve (aspiracijski pnevmonitis, pljučnica, pljučni edem) ali zastrupitvah z več toksini je indicirana hospitalizacija v bolnišnici, kjer bo mogoč nadzor vitalnih funkcij. Če bolnik potrebuje dihalno podporo, je indiciran sprejem v EIT (1, 2, 4).

Po ustreznem času opazovanja lahko varno odpustimo paciente kjer je šlo za preprosto (nekombinirano) zastrupitev; so hitro reagirali na nalokson; so bili izključeni zapleti oz. pridružena akutna stanja (poškodba glave, zastrupitev še z drugimi drogami, infekt, aspiracijska pljučnica); ni šlo za poskus samomora ter razumejo navodila. Ob odpustu je potrebno še ponuditi dostop do ustrezne pomoči.

Pomoč

Obstaja več programov za pomoč odvisnikom. Delimo jih na visoko- in nizko- prazne. Visoko-prazni programi zahtevajo abstinenco od škodljivega uživanja opioidov. Poznamo **substitucijski program zdravljenja odvisnosti od opiatov** (zdravljenje poteka po več centrih za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog – CPZOPD), nato **center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog univerzitetne psihiatrične klinike Ljubljani** (vključuje ambulantni in bolnišnični program) ter dve komuni (skupnost Žarek in skupnost Srečanje). Ob tem obstajajo še številni manj formalni nizkopražni programi oz. skupnosti in združenja za pomoč odvisnikom npr. Društvo Stigma kot najbolj prepoznano (6).

Reference:

1. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2010. p. 1943-46
2. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy FM, et al. Emergency Medicine a comprehensive study guide: Toxicology. 9th edition. McGraw-Hill Education; 2020; p. 1232-38
3. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. 2012 Feb;6(1):11-6
Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590096/>
4. Stolbach A, Hoffman S. Acute opioid intoxication in adults. UpToDate. September 2017;
Dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/acute-opioid-intoxication-in-adults?source=search_result&search=acute%20opioid%20in&selectedTitle=3~150
5. Drev A, Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji 2016. Ljubljana (Slovenija): NIJZ; 2017
6. Zdravljenje (b.d.). Pridobljeno s <https://drustvo-stigma.si/komune/>

Sedativno-hipnotični toksidrom

Avtor: **Zala Tomažević¹**, dr. med.

1) Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Recenzent: **Damjan Grenc²**, dr. med.

2) Center za klinično toksikologijo in farmakologijo; Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Sedativni hipnotiki so velika skupina zdravil, ki zajema različne učinkovine, ki povzročajo depresijo centralnega živčnega sistema. Anksiolitiki se uporabljajo pri zdravljenju paničnih napadov, anksioznosti in drugih indikacij. Sedativi se uporabljajo za širok spekter indikacij, od nespečnosti do sedacije mehansko ventiliranih pacientov. Učinkovine se zlorabljajo tudi v rekreativne namene. Predoziranje v praksi je lahko nenamerno ali namerno, v namene samomomora. O sedativno-hipnotičnem toksidromu govorimo pri prekomernem zaužitju predvsem benzodiazepinov ali barbituratov, pa tudi antihistaminikov, imidazopiridinov (npr. zolpidema), meprobamata, gama hidroksibutirata (GHB), etanola, baklofena (1, 3, 4).

Učinkovine

Klinična slika sedativno-hipnotičnega toksidroma se pojavlja pri prekomernem zaužitju naslednjih učinkovin (5):

- **benzodiazepini** - diazepam, fluzepam, lorazepam ...
- **barbiturati** - tiopental, fenobarbital ...
- antihistaminiki
- imidazopiridini (tudi zolpidem)
- meprobamat
- gama hidroksibutirat (GHB) in gama butirolakton (GBL)
- etanol
- baklofen

Mehanizem

Vsi sedativni hipnotiki delujejo kot zaviralci avtonomnega živčnega sistema. Večina stimulira aktivnosti GABA receptorjev (2, 4).

Večina učinkovin se hitro absorbira v gastrointestinalnem traktu. Benzodiazepini in barbiturati se primarno absorbirajo v tankem črevesju. Efekt zdravila je odvisen od možnosti prehajanja krvno-možganske pregrade, le-to pa bolje prehajajo visko lipofilna zdravila (3).

GHB je sedativni hipnotik, ki sodi med prepovedane droge. Pojavlja se kot "droga za posilstvo" ("date rape drug"). Deluje agonistično na GABA receptorje, v večjih odmerkih pa zvišuje koncentracijo dopamina (4).

Klinična slika

Če je le mogoče pridobimo anamnezo ali heteroanamnezo o pacientu. V kolikor to ni mogoče, se lahko opremo na morebitne prazne škatlice zdravil, blistre ali tablete v pacientovi okolici ali med osebnimi predmeti, zapise v elektronski bazi predpisanih receptov ipd.

Blage zastrupitve so podobne akutnemu alkoholnemu opoju in se kažejo kot:

- **pospanost**
- **upočasnen govor ali dizartrija**
- **ataksija**

Hujše zastrupitve se kažejo kot:

- **motnje zavesti**
- **depresija dihanja**
- **hipotenzija**
- **hipotermija**

Pozorni moramo biti na možnost pridružene zastrupitve z drugimi snovmi in s tem prekrivanje različnih kliničnih slik (5).

Zastrupitve z benzodiazepini same po sebi redko povzročajo depresijo dihanja, se pa možnost zanjo močno poveča ob sočasnem zaužitju snovi, ki delujejo sinergistično (2).

Zdravljenje

K pacientu vedno pristopimo po principu **ABCDE**, nastavimo i.v. kanal, poskrbimo za varno dihalno pot in po potrebi dovajamo kisik.

V večini primerov je zdravljenje **simptomatsko** in temelji na podpori vitalnih funkcij, zmanjševanju absorbcije in povečanju eliminacije učinkovine.

Če je pacient pri zavesti in ga obravnavamo znotraj ene ure po zaužitju učinkovine, je na mestu aplikacija **1 g/kg TT aktivnega oglja per os**. Pri barbituratih lahko odmerek ponavljamo na 2-4 ure.

Ob hudi zastrupitvi s fenobarbitolom je učinkovita sekundarna eliminacija s hemodializo ali hemoperfuzijo (5).

Flumazenil

Flumazenil (Anexate) je antidot pri zastrupitvah z benzodiazepini, ki se kažejo z motnjami zavesti ali motnjami dihanja.

Enkratni odmerek je 0,2 mg (200 mcg) i.v., ponavljamo ga lahko na 1 minuto do skupnega odmerka 3 mg (15 enkratnih odmerkov).

Stranski učinek flumazenila so lahko konvulzije. Za prekinitev konvulzij sta v tem primeru bolj od benzodiazepinov primerna fenobarbiton ali propofol.

Kontraindikaciji za aplikacijo flumazenila sta:

- življenje ogrožajoča stanja pri katerih so benzodiazepini del sheme zdravljenja (npr. povišan intrakranialni tlak, epileptični status)
- sočasno zaužitje (tri)cikličnih antidepresivov ali drugih učinkovin s potencialnim epileptogenim učinkom (v tem primeru so učinki benzodiazepinov varovalni).

Pri pacientih z anamnezo dolgotrajnega jemanja ali odvisnosti od benzodiazepinov moramo biti ob aplikaciji flumazenila previdni zaradi tveganja pojava akutne odtegnitve (4, 5).

Zaključek

Sedativno-hipnotični toksidrom povzročajo predvsem učinkovine iz skupine benzodiazepinov in barbituratov ob zaužitju prevelikih odmerkov. Zdravljenje temelji na podpori vitalnih funkcij in simptomatskem zdravljenju. V primeru obravnave znotraj ene ure lahko apliciramo aktivno oglje. V primeru globlje motnje zavesti ali depresije dihanja pri zastrupitvi z benzodiazepini apliciramo antidot flumazenil. Velik izziv v praksi so sočasne zastrupitve z različnimi učinkovinami in s tem prekrivanje različnih kliničnih slik.

Reference:

1. Simone CG, Bobrin BD. Anxiolytics and Sedative-Hypnotics Toxicity. [Updated 2021 Sep 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562309/>
2. DynaMed. Toxidromes. EBSCO Information Services. Accessed June 23, 2022. <https://www.dynamed.com/approach-to/toxidromes>
3. Sneha Sharma, Prerna Kukreti, Dinesh Kataria. Sedative hypnotics overdose: Epidemiology, diagnosis and management. In Indian Journal of Medical Specialities, Volume 9, Issue 3, 2018, Pages 134-139, ISSN 0976-2884, <https://doi.org/10.1016/j.injms.2018.04.009>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S097628841830050X>)
4. Jeffrey S Cooper, MD, FAAEM, FACEP. Sedative-Hypnotic Toxicity. Updated: Jun 08, 2022 Dosegljivo na :<https://emedicine.medscape.com/article/818430-overview>
5. Tomaž Cankar, Aleksandra Mohar. Toksidromi. Zbornik IV. Šole urgence, 1. izdaja, Bled, 2016. Stran 215. Dosegljivo na: https://www.szum.si/media/uploads/files/Zbornik%20sum-1_4.pdf

Zastrupitve z zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev in antagonisti kalcijevih kanalčkov

Avtor: asist. **Matevž Privšek**¹, dr. med.

1) Nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Cesta proletarskih brigad 21, 2000 Maribor

Recenzent: doc. dr. **Andrej Markota**², dr. med.

2) Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Uvod

Zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev (BB, iz angl. beta blockers) in antagonisti kalcijevih kanalčkov (CCB, iz angl. calcium channel blockers) sta pogosto predpisovani skupini zdravil v našem okolju, zato tudi ne preseneča podatek, da so (incidentalne in namerne) zastrupitve z BB in CCB med pogostejšimi v Sloveniji; zastrupitve s CCB so tako na 9. mestu, z BB pa na 10. mestu po pogostosti zastrupitev z zdravili (1).

BB uporabljamo predvsem pri zdravljenju arterijske hipertenzije (AH), srčnega popuščanja, motenj srčnega ritma, migrene, varic požiralnika ter glavkoma (2-4). CCB uporabljamo za podobni nabor indikacij: arterijska hipertenzija, motnje srčnega ritma, profilaksa migrene, številna vaskularna stanja (npr. pljučna hipertenzija, Raynaudov sindrom) (2, 4, 5).

Farmakologija in patofiziologija

V fizioloških pogojih aktivacija β -receptorjev stimulira adenilat-ciklazo za presnovo adenozin-trifosfata v ciklični adenozin-monofosfat (cAMP) (2-4). BB zavirajo vezavo in s tem učinek adrenalina in noradrenalina na β -receptorje, kar ima za posledico znižano nastajanje cAMP.

Poznamo 3 podtipe β -receptorjev, vsi pa so membranski glikoproteini. Tabela 1 prikazuje podtipe receptorjev z njihovimi mesti v tkivih ter njihov učinek. Spekter delovanja posameznih BB je odvisen od njihovih farmakoloških značilnosti, npr. selektivnost za posamezni podtip receptorja, lipidotopnost, vezava na proteine, delni agonizem in podobno (2, 3).

CCB učinkujejo tako, da se vežejo na podenoto kalcijevih kanalčkov in tako zmanjšujejo vstopanje kalcija v celice. V srčnomišičnih celicah delujejo negativno ino-, kromo- in dromotropno in s tem zmanjšujejo moč kontrakcije srca, upočasnjujejo sino-atrialni (SA) vozle in znižujejo prevajanje preko atrio-ventrikularnega (AV) vozla, v gladkomišičnih celicah žil pa znižujejo tonus in s tem periferni žilni upor (2, 5, 7). Klinično se vsi ti učinki izražajo z bradikardijo in hipotenzijo, je pa izraženost odvisna od posamezne učinkovine in odmerka.

Tabela 1: Podtipi beta-adrenergičnih receptorjev (2, 3, 6)

Podtip	Mesto	Učinek	Antagonizem
β_1	miokard	↑ inotropija ↑ kronotropija	↓ inotropija ↓ kronotropija
	ledvice	↑ izločanja renina	↓ izločanja renina
	oko	↑ nastajanje očesne vodke	↓ nastajanje očesne vodke
β_2	bronhialno gladko mišičje	bronhodilatacija	bronhokonstrikcija
	visceralno gladko mišičje	relaksacija uterusa nastanek ileusa	/
	skeletne mišice	↑ moč kontrakcije ↑ glikogenoliza	/
	jetra	↑ glikogenoliza ↑ glukoneogeneza	↓ glikogenoliza ↓ glukoneogeneza
	žilje	vazodilatacija	vazokonstrikcija
β_3	maščobna tkiva	↑ lipoliza	↓ lipoliza
	skeletne mišice	↑ termogeneza	↓ termogeneza

Legenda: β , beta-adrenergični receptor; ↑, zvišano; ↓, znižano.

Ločimo 3 farmakološke razrede CCB (2, 4, 5, 7, 8):

- fenilalkilamini (verapamil – Lekoptin®, Tarca®),
- benzotiazepini (diltiazem – Aldizem®),
- dihidropiridini (nifedipin – Adalat Oros®, Cordipin®, amlodipin – Amlopin®, lacidipin – Lacipil®, lerkanihidipin – Lecalpin®, Lercapress® ...).

Vsi razredi CCB povzročajo iste učinke, razlikujejo pa se v odmerkih, potrebnih za pojav teh učinkov (2, 5, 7, 8):

- verapamil ima najbolj izraženo negativno inotropno delovanje ter povzroča depresijo miokarda in vazodilatacijo v enaki meri,
- dihidropiridinski CCB se bolj selektivno vežejo na kalcijeve kanalčke v gladkomišičnih celicah žil in povzročajo vazodilatacijo ob le minimalnem negativnem inotropnem učinku.

Številni CCB na tržišču obstajajo tudi v kombinacijah z drugimi učinkovinami (z zaviralci angiotenzinske konvertaze, sartani ...).

Klinična slika

Klinični sliki pomembne zastrupitve z BB in s CCB sta praktično enaki in v splošnem sledita terapevtskem učinku teh zdravil – v ospredju je kardiovaskularna depresija oz. kardiogeni šok zaradi hipotenzije in bradikardije. Niso pa vse zastrupitve oz. predoziranja hemodinamsko ogrožajoča;

slabša prekrvavljenost organov se lahko kaže tudi samo z utrujenostjo, oslabeledostjo, slabostjo in zmanjšanim mokrenjem (4).

Toksični učinki BB se lahko kažejo s številnimi simptomi in znaki v različnem časovnem obdobju od zaužitja zdravila. Maksimalni učinek se v povprečju pokaže v 1–4 urah po zaužitju, pri oblikah s podaljšanim sproščanjem pa lahko celo po več kot 6 urah (2-4, 6).

Bradikardija pri predoziranju z BB nastopi zaradi zavore SA vozla ali motenj prevajanja in se pojavlja pri zastrupitvah z vsemi BB; le pri zastrupitvah z BB, ki delujejo delno agonistično, lahko sprva opazujemo tahikardijo in hipertenzijo (2-4, 6). Predoziranje z BB, ki delujejo antagonistično na natrijeve kanalčke lahko še dodatno poslabša motnje prevajanja, povzroča bradikardije s širokimi kompleksi in eventualne krče. Sotalol (Darob mite®) je svojstven BB, saj zavira še kalijeve kanalčke in podaljšuje QT-interval. Predoziranje z njim tako pogosteje povzroča ventrikularne motnje ritma (bigeminus, prekatna tahikardija ali fibrilacija, polimorfna prekatna tahikardija (2-4, 6).

Poleg dominantnih učinkov BB na kardiovaskularni sistem se predoziranje kaže tudi s prizadetostjo nevrološkega sistema in dihal. Pri nevrološki prizadetosti izstopajo predvsem motnje zavesti vse do kome ter epileptični krči. Prizadetost najverjetneje nastopi zaradi hipoksije, ki je posledica kombinacij hipoperfuzije, inhibicije natrijevih kanalčkov in neposredne toksičnosti za nevrone (2-4, 6). Učinek je seveda odvisen od posameznega BB, bolj lipofilni BB (npr. propranolol) lažje prehajajo krvno-možgansko pregrado in posledično povzročajo večje nevrološke učinke.

Predoziranje z β_1 selektivnimi BB bo povzročilo manj neželenih β_2 učinkov (npr. bronhospazem), se pa selektivnost seveda pri višjih odmerkih izgubi. BB, ki so hkrati tudi antagonisti α -adrenergičnih receptorjev, lahko že v terapevtskih odmerkih povzročajo hipotenzijo (npr. labetalol – Trandate®), ki je ob predoziranju lahko še bolj izrazita.

Pri predoziranju s katerikoli CCB se najpogosteje pokaže hipotenzija, pri zastrupitvah z verapamilom in diltiazemom sledi sinusna bradikardija in AV bloki različnih stopenj, medtem, ko se pri zastrupitvah z dihidropiridinskimi CCB pogosteje pojavlja refleksna tahikardija (2, 4, 5, 8). Z naraščanjem odmerka bodo vsi razredi CCB povzročali kompletni AV blok, znižali kontraktilnost miokarda ter povzročali periferno vazodilatacijo, kar se bo klinični izrazilo kot kardiogeni šok.

Prizadetost dihal in osrednjega živčevja pri zastrupitvah s CCB je posledica odpovedi obtočil; najpogosteje se pojavljajo pljučni edem, epileptični krči, delirij, koma (2, 4, 5, 8). Omeniti velja, da motnja zavesti ob normalnem arterijskem tlaku in frekvenci pulza ni posledica zastrupitve z BB oz. CCB.

Diagnostika in diferencialne diagnoze

Diagnozo najlažje postavimo na osnovi (hetero-) anamneze prekomernega zaužitja BB ali CCB (v kakršnekoli namene pač) in ustrezne klinične slike, sicer pa specifičnih preiskav, ki bi nam potrdile ali ovrgle zastrupitev, ni. Na predoziranje z BB oz. CCB tako posumimo ob ustreznih okoliščinah in zgoraj navedeni klinični sliki (hipotenzija z bradikardijo), je pa ta jasna samo ob predoziranjih z večjimi odmerki, medtem ko je prepoznavna predoziranje z ne tako visokimi odmerki zahtevnejša.

Pri bolnikih pridobimo natančno (hetero-) anamnezo, skrbno opravimo telesni pregled, posnamemo elektrokardiogram (EKG) z 12 odvodi, priklopimo EKG-monitor, odvezamo kri za laboratorijske

preiskave, opravimo pa tudi osredotočen ultrazvočni (UZ) pregled srca ter rentgensko sliko prsnih organov. Določanje koncentracij BB ali CCB ni smiselno, saj rezultati niso hitri in na obravnavo v urgentnem centru ne vplivajo.

Na EKG ugotavljamo sinusni ritem oz. bradikardijo, junkcijski ritem ali AV-bloke. Nekateri BB (sotalol, propranolol) lahko povzročajo podaljšanje QRS-kompleksov ali QT-intervalov (2, 4, 7).

Specifičnih laboratorijskih najdb ni. Kot posledica hipoperfuzije je lahko prisotna metabolna acidoza s povišano anionsko vrzeljo in nizko koncentracijo serumskega bikarbonata, pri hujših zastrupitvah s CCB je lahko prisotna tudi hipokaliemija, serumske koncentracije kalcija pa so praviloma normalne (2, 4, 5, 7, 8). Pri zastrupitvah z BB se pojavlja hipoglikemija, saj BB zmanjšujejo glikogenolizo in glukoneogenezo, medtem, ko je pri zastrupitvah s CCB prisotna hiperglikemija, saj CCB zavirajo kalcijeve kanalčke v beta celicah pankreasa, ki so odgovorne za izločanje inzulina (2, 4-8).

Zastrupitvi z BB oz. CCB nista edina vzroka hipotenzije z bradikardijo; diferencialno diagnostično pridejo v poštev še toksični učinki (2-5, 7, 9):

- srčnih glikozidov (digitalis),
- antiaritmikov razredov Ia (prokainamid) in Ic (propafenon; bradikardije s širokimi QRS-kompleksi),
- centralno delujočih alfa-adrenergičnih agonistov (klonidin; koma, mioza, depresija dihanja),
- cianidov (metabolna acidoza, povišan laktat),
- organofosfatov (muskarinski oz. holinergični toksidrom).

Diferencialno diagnostično je zahtevno zlasti ločevanjem med toksičnostjo zaradi predoziranja s CCB in srčnimi glikozidi, saj nekateri bolniki jemljejo obe skupini zdravil, prav tako sta klinični sliki podobni. Če nismo prepričani o vzroku zastrupitve (CCB ali digoksin) se priporoča, da se pri zdravljenju izvzame kalcij, ki povečuje pojavnost prekatnih motenj ritma pri toksičnosti glikozidov in s tem umrljivost, sicer pa se ukrepa tako, kot je opisano v nadaljevanju (2, 4, 5, 7, 9).

Enako zahtevno je ločevanje med toksičnostjo zaradi predoziranja z BB ali CCB; pri predoziranju z BB bi naj bila klinična slika depresije miokarda manj izrazita, koncentracija glukoze v krvi pa znižana ali normalna, ne pa povišana. Vendar v tem primeru posebna previdnost pri zdravljenju ni potrebna, saj se obe zastrupitvi zdravita isto.

Vzrok težav je lahko tudi hipotermija, hiperkaliemija ali akutni koronarni sindrom, kar enostavno ugotovimo z omenjenimi preiskavami.

Zdravljenje

K bolnikom pristopamo po principih ABCDE-pregleda; osredotočimo se zlasti na zdravljenje hipotenzije in bradikardije, pozabiti pa ne smemo na detoksifikacijo. Pri hudih zastrupitvah moramo te ukrepe izvajati sočasno. Specifičnega antidota pri zastrupitvah z BB ali s CCB ni.

Od prvih ukrepov najprej poskrbimo za prosto in varno dihalno pot ter zagotovitev zadostne oksigenacije in ventilacije.

Bradikardijo po priporočenih smernicah Evropskega reanimacijskega sveta pričnemo zdraviti z atropinom v odmerku 0,5 mg intravensko (IV), odmerek pa lahko ponavljamo do skupnega odmerka 3 mg, alternativno se lahko poslužimo adrenalina v odmerku 2–10 mcg/min IV (10).

Pri bradikardiji zaradi predoziranja z BB pa je zdravilo prve izbire glukagon, ki aktivira adenilat ciklazo v kardiomiocitih neodvisno od beta receptorjev. Glukagon dajemo v odmerku 0,05–0,15 mg/kg IV v bolusu in ga lahko ponavljamo na 15 minut (2, 3, 5, 7, 9). Njegov učinek je pri zastrupitvah s CCB vprašljiv, čeprav so nekatere raziskave pokazale ugoden vpliv glukagona na hemodinamiko tudi pri zastrupitvah s CCB. Glukagon relaksira požiralnikov sfinkter, zato sta pogosta pridružena učinka tudi slabost in bruhanje (pazimo na varno dihalno pot pri bolnikih s povišanim tveganjem za aspiracijo).

Hipotenzijo pričnemo korigirati z empiričnim nadomeščanjem kristaloidov v odmerku 10–20 mL/kg, odmerjanje pa prilagajamo najdbam na obstoječem UZ-pregledu (iztisni delež in gibanje sten srca, premer in kolabilnost spodnje votle vene, A- ali B-linije nad pljuči) (4, 7, 9). Če se hemodinamsko stanje bolnika po začetnem tekočinskem bolusu izboljša in hkrati ni znakov za srčno popuščanje ali pljučni edem, lahko odmerek ponovimo.

Če hipotenzija kljub nadomeščanju tekočine vztraja, pričnemo z dajanjem vazopresorjev, preferenčno noradrenalina, saj deluje tako na alfa in beta receptorje in koristi pri stanjih z znižano krčljivostjo miokarda kot tudi stanjih s periferno vazodilatacijo (4, 7, 9).

Nadomeščanje kalcija zvišuje zunajcelično koncentracijo kalcija in s tem povečuje znotrajcelični gradient kalcija preko delovanja na kalcijeve kanalčke, ki niso bili blokirani, zato se pri zastrupitvah s CCB priporoča dajanje kalcijevega glukonata ali kalcijevega klorida, ki nudi trikrat večjo količino kalcija. Kalcijev klorid dajemo v odmerku 1–3 g IV (tj. 10–30 mL 10 % raztopine), odmerek pa lahko ponavljamo ali pa nadaljujemo z infuzijo v odmerku 2–6 g/uro, za kar se priporoča dajanje preko centralnega venskega kanala (2, 3, 5, 7, 9). Odmerki za kalcijev glukonat so trikrat višji, je pa po drugi strani kalcijev glukonat varen za dajanje preko perifernega venskega kanala. Nadomeščanje kalcija je zaradi pozitivnega inotropnega učinka smiselno tudi pri zastrupitvah z BB, ki se kažejo s šokom in ki se na predhodne ukrepe ne odzivajo. Kalcij nadomeščamo, dokler ne dosežemo dvakratnik normalnega serumske koncentracije. Ker kalcij zvišuje pojavnost prekatnih motenj ritma pri toksičnih koncentracijah glikozidov se mu v primerih sočasnih zastrupitvah s CCB (ali BB) in digoksinom oz. v nejasnih primerih izogibamo.

Raziskave so pokazale, da inzulin deluje pozitivno inotropno, pospešuje vstop kalcija v celice ter spodbuja porabo ogljikovih hidratov kot osnovnega vira energije za kardiomiocite, ki so bolj zaželeni energijski substrati v stanjih stresa (nasprotno pa glukagon, adrenalin in kalcij spodbujajo porabo prostih maščobnih kislin) (4, 7, 9). Vsled tega so ugotovili, da visoki odmerki inzulina izboljšujejo perfuzijo organov pri hudih zastrupitvah s CCB in tudi z BB.

Bolnikom damo hitrodelujoči humani inzulin (npr. Actrapid®) v odmerku 1 E/kg IV v bolusu, nato pa v infuziji v odmerku 0,5–1 E/kg/uro. Bolusnemu odmerku inzulina dodamo še bolus glukoze v odmerku 0,5 g/kg, ob infuziji inzulina pa dodamo še infuzijo 10 % glukoze s hitrostjo 200 mL/uro za odrasle (5 mL/kg/uro za otroke) (4, 7, 9). Krvni sladkor merimo na 20 minut, hitrost infuzije glukoze pa prilagajmo tako, da ga vzdržujemo med 8,5–16,5 mmol/L. Spremljamo tudi serumsko koncentracijo kalija (pri koncentracijah kalija pod 3,5 mEq/L odmerjanje inzulina ustavimo, sicer pa kalij pričnemo nadomeščati že pri koncentraciji pod 4,5 mEq/L).

Natrijev bikarbonat uporabljamo pri zdravljenju hude acidoze in aritmij s širokimi QRS-kompleksi kot posledica blokade natrijevih kanalčkov (zlasti pri propranololu). Običajno odmerjamo 1–3 mEq/kg IV v hitrem bolusu, ki ga lahko ponavljamo za vzdrževanje QRS intervala pod 120 ms (2-4, 7, 9).

Zaviralci fosfodiesteraze (npr. milrinon) preprečujejo razgradnjo cAMP, s čimer vzdržujejo znotrajcelično koncentracijo kalcija, kar ima za posledico pozitivni inotropni učinek. So enako učinkoviti kot glukagon, zato je njihova uporaba smiselna takrat, kadar glukagona nimamo na voljo. Milrinon dajemo v kontinuirani infuziji v odmerku 0,5 mcg/kg/min. in nato titriramo glede na učinek (2-4, 7, 9).

Bolniki z refraktarno hemodinamsko nestabilnostjo so kandidati za zdravljenje z lipidnimi emulzijami in/ali mehansko kardiocirkulatorno podporo.

Lipidne emulzije potencialno podaljšujejo preživetje pri hudih zastrupitvah s CCB; domnevno zato, ker emulzija maščob ustvari »farmakološki« rezervoar za lipidotopna zdravila in hkrati zagotavlja maščobne kisline, ki služijo kot vir energije za kardiomiocite. Priporoča se dajanje 20 % lipidne emulzije vensko v odmerku 1,5 mL/kg, kateremu sledi infuzija s hitrostjo 0,25 mL/kg/minuto (7, 9).

Mehanska kardiocirkulatorna podpora pride v poštev, kadar se stanje bolnika kljub naštetim terapijam ne izboljšuje. Od različnih metod se danes poslužujemo predvsem intraortne balonske črpalke ter zunajtelesne membranske oksigenacije (ECMO, iz angl. extracorporeal membrane oxygenation) (7, 9).

Od ukrepov detoksifikacije prebavil se lahko poslužujemo aktivnega oglja in lavaže želodca, od preostalih detoksifikacijskih ukrepov je možna hemodializa v izbranih primerih. Aktivno oglje dobro veže CCB, priporoča pa se tudi pri zastrupitvah z BB (2-5, 7, 9). Aktivno oglje je najbolj učinkovito, če ga apliciramo znotraj 2 ur po zaužitju učinkovine (lahko tudi kasneje ob zaužitju pripravkov s podaljšanim sproščanjem). Odmerek znaša 1 g aktivnega oglja/kilogram telesne teže. Lavaža želodca se rutinsko več ne priporoča, lahko pa jo izvedemo pri zelo hudih zastrupitvah v istem časovnem oknu, ki velja za dajanje aktivnega oglja. Pri lavaži želodca ne smemo pozabiti na ustrezno zaščito dihalne poti (buden in sodelujoč bolnik ali pa intubacija).

Hemodializa je smiselna samo pri zastrupitvah z nekaterimi BB (acebutolol, atenolol, nadolol, sotalol), saj so ostali zaradi močne vezane na plazemske proteine, lipidotopnosti in volumna porazdelitve neprimerni za hemodializo (2-5, 7, 9). Prav tako ni smiselna pri zastrupitvah s CCB (5, 7, 9).

Nadaljnje ukrepanje

Domov odpustimo bolnike, ki so zaužili (4, 7, 9):

- BB ali CCB s takojšnjim sproščanjem in so brez znakov predoziranja po 6 urah monitoriranega opazovanja,
- BB s podaljšanim sproščanjem (razen sotalola) in so brez znakov zastrupitve po vsaj 8 urah monitoriranega opazovanja,
- sotalol in so brez znakov zastrupitve po vsaj 12 urah monitoriranega opazovanja.

Preostale skupine bolnikov hospitaliziramo na oddelkih z možnostjo monitorja za vsaj 24 ur, intubirani zastrupljeni ter tisti z refraktarno hemodinamsko nestabilnostjo pa sodijo na enoto intenzivne terapije.

Reference:

1. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2008;77:39-45.
2. Roberts DJ. Cardiovascular Drugs. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams JG, Barsan WG, Biros MH, editors. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* Philadelphia: Moseby Elsevier; 2010. p. 1978-88.
3. Englund JL, Kerns WP. β -blockers. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1264-9.
4. Levine M. Beta and Calcium Channel Blockers Toxicity and Poisoning. *EM Rap's CorePendum* [Internet]. 12.7.2022]. Available from: <https://www.emrap.org/corependium/chapter/recVOjoN9xWAKy9Aa/Beta-and-Calcium-Channel-Blockers-Toxicity-and-Poisoning>.
5. Minns AB, Tomaszewski C. Calcium Channel Blockers. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* 7 ed. New York: McGraw Hill; 2011. p. 1269-73.
6. Privšek M. Zastrupitve z zaviralci beta receptorjev. In: Prosen G, editor. *Zbornik IV Šole urgence.* 1 ed. Bled: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2016. p. 237-41.
7. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emerg Med Pract.* 2014;16(2):1-19; quiz -20.
8. Privšek M. Zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov. In: Prosen G, editor. *Zbornik IV Šole urgence.* 1 ed. Bled: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2016. p. 242-5.
9. Tomassoni AJ, Sanders S, Marcolini EG. Emergency Department Treatment of Beta Blocker and Calcium-Channel Blocker Poisoning. *EM Critical Care.* 2014;4(3).
10. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2021;161:115-51.

Simpatikomimetični toksidrom, serotoninski sindrom, maligni nevroleptični sindrom, maligna hipertermija

Avtor: **Veronika Slemenšek¹**, dr. med.

1) Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Recenzent: **Damjan Grenc²**, dr. med.

2) Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

V urgentni medicini srečamo vse skupine pacientov, ki imajo različne kronične bolezni, pogosto dolge spiske redne terapije in morebitne razvade z bolj ali manj dovoljenimi substancami. Naša naloga je na podlagi anamneze in klinične slike detektivsko ugotoviti razlog pacientovih težav, še bolj pomembno pa je pomagati in pravilno zdraviti pacienta, najprej s podpornimi ukrepi in včasih s specifično terapijo. Toksikologija je še vedno predvsem klinična veja medicine, kljub razvoju in boljši dostopnosti testov na prisotnost različnih substanc. Predvsem je pomembno, da na zastrupitev oziroma zaplet zdravljenja sploh pomislimo, da v razmišljanju o diferencialni diagnozi ne pozabimo, da se v 4H in 4T popravljivih razlogih za nenadno srčno smrt skrivajo tudi toksini. V spodnjem prispevku so na kratko predstavljeni štirje sindromi, ki so bolj ali manj pogosti, jih pa lahko srečamo tudi v urgentni medicini, zato bodimo nanje pozorni in jih aktivno iščimo pri naših pacientih.

Simpatikomimetični toksidrom

Toksidrom oziroma toksični sindrom je skupek simptomov in znakov, ki se pojavijo ob zaužitju določenih skupin učinkovin. S poznavanjem toksidromov lahko na podlagi klinične slike sklepamo, katero snov je pacient zaužil oziroma ji bil izpostavljen. Simpatikomimetični toksidrom je povzročen z uporabo in zlorabo substanc, ki imajo agonistično delovanje na adrenergični sistem. Substance lahko delujejo direktno na postsinaptične receptorje (alfa adrenergične, beta adrenergične, dopaminske) ali pa preprečujejo razkroj oziroma ponovni prevzem endogenih kateholaminov. Toksidrom ima glede na stimulirane receptorje tri podskupine, alfa adrenergični, beta adrenergični in mešani. Prvega povzročajo **fenilefrin**, **klonidin**, **tizanidin** in druge učinkovine, kaže pa se predvsem z hipertenzijo in refleksno bradikardijo ter midriazo. Beta adrenergični nastane ob uporabi **dobutamina**, **fenoterola**, **salbutamola**, **formoterola** in drugih beta agonistov, ob prekomernih odmerkih lahko pride do tahikardije, refleksne hipotenzije, lahko se pojavijo tremor, agitacija, nespečnost in prekomerno potenje. Ob hujši zastrupitvi se lahko pojavijo pljučni edem, ishemijska srčna mišica, konvulzije in motnje ritma. Mešani toksidrom pa povzročajo snovi, ki delujejo na več

podtipov adrenergičnih receptorjev, npr. **adrenalin, noradrenalin, dopamin, efedrin** (1). Med prepovedane droge, ki povzročajo mešani toksidrom spadajo **MDMA, amfetamini, metamfetamin, LSD ter kokain. Sindrom lahko posredno sproži tudi kofein** (2).

Pri zastrupitvah je anamneza ključnega pomena, žal pa je pogosto nemogoče pridobiti pravilne in natančne podatke, sploh če je pacient agitiran. Poskusimo pridobiti podatke o vrsti, količini ter času in načinu vnosa snovi, in ali je pacient uporabil še druge substance (3).

Podrobnejše opise akutnih zastrupitev z nekaterimi od naštetih prepovedanih substanc lahko najdete v zborniku V. Šole urgence, v članku z naslovom Zapleti pri motnjah, vezanih na škodljivo rabo psihoaktivnih substanc (4).

Klinična slika toksidroma

Je psihomotorična agitacija, tudi delirij, euforija, lahko paranoja. V kliničnem statusu je prisotna midriaza, opazujemo tremor, mišično rigidnost, povečano znojenje, vitalni znaki so tahikardija, hipertenzija, hipertermija. V toksidromu se lahko pokažejo tudi epileptični napadi, rabdomioliza, lahko pride do aritmij in akutnega koronarnega sindoma (5). V skrajni obliki pri zastrupitvi lahko pride do maligne motnje srčnega ritma, razvoja pljučnega edema in rabdomiolize, možganske krvavitve/ishemične možganske kapi. Zaradi vpliva na centralno živčevje lahko pride do razvoja akutne psihoze, kompulzivnega obnašanja, manije ter motenj zavesti (1). Slabo prognozo imajo razvoj šoka, koma, telesna temperatura nad 39 °C, akutna ledvična in jetrna odpoved, koagulopatija, metabolična acidoza in hiperkaliemija (6).

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza pacientov z razvitim simpatikomimetičnim toksidromom je široka, ker gre za klinično sliko, do katere lahko privede intoksikacija s številnimi substancami, naštetimi zgoraj. Razlikovanje med njimi lahko težavno, v pomoč nam je trajanje klinične slike (metamfetamini povzročajo dolgo intoksikacijo, kokain kratko), prisotnost nekaterih drog lahko dokažemo s testiranjem vzorca urina. Serotoninški sindrom je klinično podoben simpatikomimetičnemu, vendar pri prvem lahko opazamo tremor in klonus predvsem mišic spodnjih okončin. Za antiholinergični sindrom je značilna suha, ne potna koža (3).

Poleg intoksikacij pa lahko podobno klinično sliko povzročajo tudi nekatera internistična obolenja. Pomisliti moramo na SAH, feokromocitom, serotoninški sindrom, hipertenzivno krizo, delirium tremens, tirotoksikozo in vročinsko kap.

Zdravljenje

Je simptomatsko, v prvi vrsti usmerjeno v obvladovanje agitacije in zniževanje telesne temperature. Pristop k pacientu je po principu ABC, kar pa je v primeru delirantno agitiranega človeka lahko nevarno. Najprej moramo zaščititi sebe in svojo ekipo, uporabimo prisilna sredstva, policijo (7). Izogibamo se dolgotrajnemu fizičnemu oviranju s pasovi, saj ob tem pride do ponavljajočih izometričnih kontrakcij, ki vodijo v metabolno acidozo zaradi laktata, hipertermijo in celo nenadno srčno smrt (4).

Simptomatski ukrepi vključujejo hidracijo, hlajenje, sedacijo z **benzodiazepini** do somnolence. Benzodiazepini so nespecifičen antidot pri zastrupitvah s simpatikomimetiki, uporabimo **midazolam** 2,5-5 mg i.v., **lorazepam (Temesta)** 2-4 mg i.v. ali **diazepam (Aparin)** 10-20 mg i.v. Odmerek titriramo do umiritve pacienta. Alternativa intravenski aplikaciji zdravil je **midazolam (Dormicum)** 10 mg intramuskularno. Doze zdravil, potrebne za umiritev s simpatikomimetiki

zastrupljenega pacienta so lahko zelo velike, včasih moramo uporabiti tudi drug benzodiazepin, če s prvim po dveh odmerkih nismo uspešni (4). Eventuelno lahko uporabimo tudi propofol, izogibamo pa se antipsihotikom, ki znižajo prag za epileptični napad in podaljšujejo QT dobo.

Po zadostni umiritvi pacienta nadaljujemo z ostalimi ukrepi za stabilizacijo. Le redko je indicirana uporaba **aktiviranega oglja** 1 g/kg (maksimalno 50 g), torej v prvih dveh urah po zaužitju substance. Aktiviranega oglja nikakor ne dajemo pacientom, katerih zavest se slabša, so zelo agitirani, jih bomo sedirali ali niso sposobni varovati odprte dihalne poti (4). Blaga hipertenzija in tahikardija navadno izzvenita po administraciji benzodiazepina. Ob vztrajajoči hipertenziji lahko uporabimo nitroglicerol ali kratkodelujoče blokatorje kalcijevih kanalčkov. Izogibamo se beta blokatorjem zaradi povečanega tveganja za vazokonstrikcijo ob hiperadrenergičnem stanju. Pacienta hladimo z mrzlimi tekočinami in fizikalno. Če pride do razvoja metabolne acidoze ali rhabdomiolize, je potrebno agresivno nadomeščati **tekočine**, vsaj do urne diureze 1-2 ml urina/kg telesne teže. Ob metabolni acidozi dodamo **natrijev bikarbonat** 50-150 mEq i.v. Epileptični napad ob simpatikomimetičnemu toksidromu je navadno kratak in samoomejujoč, redko pride do razvoja epileptičnih krčev, ki ne odgovarjajo na terapijo z benzodiazepini. V tem primeru je smiselna intubacija z uporabo anestetika z antiepileptičnim delovanjem in mišična relaksacija zaradi možnosti poslabšanja rhabdomiolize (7).

Serotoninski sindrom

Nastane zaradi povečane aktivnosti serotonina v centralnem živčnem sistemu, ki je lahko posledica uporabe terapevtskih odmerkov zdravil, interakcij med zdravili ali zlorabe. Povezujemo ga z **antidepresivi iz skupine SSRI** – selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema serotonina (**fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram**), le redko pa je vzrok nastanka sindroma le uporaba zdravila iz te skupine. Večkrat gre za kombinacijo SSRI z drugo serotoninergično snovjo (npr. tramadol, meperidin, litij, kokain) (1).

V centralnem živčnem sistemu ima serotonin vpliv na pozornost, obnašanje in termoregulacijo. V perifernem živčevju pa serotonin primarno nastaja v črevesnih enterokromafinih celicah in regulira gastrointestinalno motiliteto, vazokonstrikcijo, kontrakcije maternice in bronhokonstrikcijo. Serotonin se nahaja tudi v trombocitih in spodbuja agregacijo.

Pri razvoju serotoninskega sindroma gre za aktivacijo postsinaptičnih receptorjev 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A}. Najhujši in resen sindrom serotoninske toksičnosti povzročajo **kombinacije SSRI in zaviralcev monoaminoksidaze (MAOI)**, medtem ko snovi, ki delujejo direktno na postsinaptični 5-HT receptor (npr. **fantanil, LSD, triptani**), le redko povzročajo resne zaplete. Za sprožitev sindroma je navadno potrebna **kombinacija MAOI z zdravilom iz skupine SSRI ali TCA** (8). Večina primerov serotoninskega sindroma se razvije v prvih 24 urah po začetku prejemanja zdravila oziroma spremembi odmerka. Pacienti, ki so zdravila zaužili z namenom predoziranja, navadno doživijo hujši serotoninski sindrom, zato je pomembno iskreno vprašati o njihovem namenu in načrtu.

Diagnoza temelji na anamnezi in klinični sliki, zato je zelo pomembno, da pridobimo podrobno (hetero)anamnezo in natančno pregledamo pacienta, vključno z nevrološkim statusom.

Klinična slika

Je lahko klasična triada sprememb v mentalnem statusu, avtonomne hiperaktivnosti in nevmuskularnih motenj. Večkrat pa se serotoninska toksičnost kaže z različnimi simptomi in znaki na spektru od benignih do življenjske ogrožujočih. Motnje zavesti se lahko kažejo z anksioznostjo, nemirno, agitacijo, zmedenostjo, delirijem. Pacient je lahko dezorientiran, se hitro prestraši.

Avtonomna disfunkcija se kaže z diaforezo, tahikardijo, hipertermijo, hipertenzijo ali hipotenzijo, bruhanjem in diarejo. Hiperaktivacija živčno mišičnega sistema pa se lahko manifestira v obliki tremorja, mioklonusa (zlasti spontani klonus je značilen znak serotoninškega sindroma), hiperrefleksije in bilateralno pozitivnega Babinskega znaka. Prekomerno vzdražni refleksi in klonus so bolj očitni na spodnjih okončinah, v primeru hudega sindroma pa jih ne opazimo zaradi rigidnosti mišic. V smrtnih primerih serotoninškega sindroma pride do nezavesti, večorganske odpovedi, DIK-a in epileptičnega napada, ki ga štejemo kot preterminalni dogodek (9).

Laboratorijske koncentracije serotonina niso v dobri korelaciji s klinično sliko, žal tudi nimamo testa, ki bi potrdil diagnozo. Nespecifične laboratorijske najdbe pa so povišana vrednost levkocitov, kreatin fosfokinaze, ter znižana vrednost bikarbonata.

Diagnozo postavimo na podlagi kriterijev za toksičnost po Hunterju; pacient mora biti izpostavljen serotoninergični učinkovini in pa izpolnjevati vsaj enega od petih kriterijev;

- spontani klonus,
- izzivni klonus in agitacija ali diaforeza,
- okularni klonus in agitacija ali diaforeza,
- tremor in hiperrefleksija,
- hipertenzija in telesna temperatura nad 38 °C in okularni ali izzivni klonus (9).

Diferencialne diagnoze

Vključujejo maligni nevroleptični sindrom, toksičnost antiholinergikov, maligno hipertermijo, simpatikomimetični toksidrom, odtegnitev od sedativov, meningitis in encefalitis, tiroidna kriza. Serotoninski sindrom se pogosto napačno diagnosticira kot maligni nevroleptični sindrom, sindroma pa lahko ločimo z natančno anamnezo in opazovanjem poteka: MNS se razvije v dnevih ali tednih, serotoninski v manj kot 24 urah. Serotoninski sindrom se kaže s hiperaktivnimi mišicami, za MNS so značilni počasni nevromuskularni odzivi.

Terapija in zdravljenje

Temeljita na petih najpomembnejših ukrepih, ki so prekinitev stika z vsemi serotoninergičnimi učinkovinami, podporno zdravljenje za normalizacijo vitalnih funkcij, sedacija z benzodiazepini, administracija serotoninških antagonistov in odločitev o potrebi o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom, ki je povzročilo sindrom.

Zdravljenje temelji na podpornem zdravljenju, dodajanju kisika in i.v. tekočin. Agitirane paciente umirimo z dodajanjem benzodiazepinov, ki tudi znižajo krvni tlak in pulz. Uporabimo lahko lorazepam 2 do 4 mg i.v. ali diazepam 5 do 10 mg i.v., doze lahko ponovimo vsakih 8 do 10 minut. Izogibamo se haloperidolu, ki zavira potenje in s tem oddajanje toplote. Za nadzor srčne frekvence in tlaka se poslužujemo kratko delujočih zdravil, kot so nitroprusid, esmolol, fenilefrin, adrenalin, noradrenalin. Zelo pomembno je zdravljenje hipertermije, predvsem pri pacientih, katerih telesna temperatura preseže 41 °C. Te je potrebno sedirati, relaksirati in intubirati s postopkom intubacije s hitrim zaporedjem (RSI). Antipiretiki kot npr. paracetamol nimajo vloge pri zdravljenju hipertermije ob serotoninškem sindromu, saj je ta posledica povečane mišične aktivnosti.

Simptomi in znaki serotoninškega sindroma navadno izzvenijo v 24 urah od nastanka, če prekinemo stik s snovmi, ki so privedle do sindroma. Daljši potek imajo zastrupitve z ireverzibilnimi inhibitorji monoamin oksidaze, pozorni moramo biti tudi na razpolovni čas določenih SSRI. Predvsem je pomembno serotoninški sindrom preprečiti s pravilnim predpisovanjem zdravil in znanjem. Pogosto predpisana opioidna zdravila, ki jih ne bomo predpisovali pacientom z drugo serotoninergično terapijo so tramadol, meperidin, dekstrometorfan.

Smrtnost serotoninskega sindroma je nizka, v hujših primerih pa je opisana v 2-12 % (10).

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

Maligni nevroleptični sindrom je življenje ogrožajoče nujno nevrološko stanje, povzročeno z uporabo antipsihotičnih učinkovin.

Nastane lahko ob uvajanju, zviševanju ali hitri ukinitvi zdravil, ki delujejo na dopaminergične receptorje (11). Najpogosteje se pojavi pri uporabi prve generacije antipsihotičnih zdravil (**haloperidol, flufenazin**), vendar ga lahko povzročijo tudi druge generacije antipsihotikov in **antiemetiki** (12). Do malignega nevroleptičnega sindroma lahko pride tudi pri zdravljenju parkinsonizma ob odtegnitvi od **L-dope** in terapije z dopaminskimi agonisti, ta sindrom pa se lahko loči tudi kot samostojno entiteto, ki je malignemu nevroleptičnemu sindromu podoben (13). Zdravila, ki pogosteje povzročijo MNS so zbrana v spodnji tabeli, sicer pa so bili že praktično vsi antipsihotiki povezani z nastankom sindroma.

Tabela 1: Zdravila, ki pogosteje povzročajo MNS.

ANTIPSIHOTIKI	ANTIEMETIKI
aripiprazol	domperidon
klorpromazin	droperidol
klozapin	metoklopramid
flufenazin	
haloperidol	TERAPIJA PARKINSONOVE BOLEZNI
paliperidon	L-dopa
kvetiapin	dopaminski agonisti
risperidon	
tioridazin	
ziprasidon	
amisulprid	

Nastanek sindroma ni povezan z dozo zdravila, je pa višja doza dejavnik tveganja za nastanek, prav tako kot zamenjava antipsihotika, parenteralni vnos, hitro povečanje odmerka in drugi.

Klinična slika

Se polno razvije tekom enega do treh dni, navadno najprej pride do motnje zavesti, potem se pojavi rigidnost, povišana telesna temperatura in motnje delovanja avtonomnega živčevja. Pacienti so pogosto agitirani, delirantni, zmedeni, motnja zavesti se razvija do stuporja in kome. Rigidnost mišic je generalizirana in zelo izražena, kaže se s fenomenom svinčene cevi, kadar je pridružen tremor, lahko opazimo fenomen zobatega kolesa. Lahko nastanejo tudi druge diskinezije, trizmus,

horea, opistotonus, pri nekaterih pacientih je prisotna sialoreja, dizartrija, disfagija. Hipertermija je za MNS značilna, navadno je telesna temperatura višja od 38 °C, pogosto presega 40 °C. Moteno delovanje avtonomnega živčevja se kaže največkrat s tahikardijo, nestabilnim krvnim tlakom in tahipnejo, lahko nastanejo aritmije. Pogosto je prisotna diaforeza (12).

Diagnoza je klinična, v laboratorijskih izvidih lahko najdemo pogosta, a nespecifična odstopanja, kot so zvišana vrednost serumske kreatin kinaze, levkocitoza s pomikom v levo, blago povišane vrednosti LDH, AF, ALT in AST, porušeno elektrolitno ravnovesje in znižana koncentracija serumskega železa. Vrednost serumske kreatin kinaze je v korelaciji s stopnjo rigidnosti mišic. Laboratorijske preiskave pa so pri sumu na MNS pomembne, saj pomagajo izključiti druge bolezni, potrdijo klinično diagnozo in zgodaj kažejo na zaplete (12).

Diferencialna diagnostika

Pomislimo na serotoninški sindrom (pri tem se značilno pojavljajo slabost, bruhanje, diareja, mioklonus, tremor, medtem pa sta rigidnost in hipertermija manj izražena kot pri MNS), maligno hipertermijo, maligno katatonijo, vročinsko kap, okužbe, iztrijen in neodziven parkinsonizem, feokromocitom in zastrupitev s strihninom (11).

Zdravljenje

Pri sumu na razvijajoči se nevroleptični maligni sindrom se takoj posvetujemo z nevrologom (11). Najpomembnejši ukrep je prekiniti stik z učinkovino, ki je povzročila sindrom oziroma aplicirati agonist dopamina, kadar je do MNS privedla ukinitiv le-tega. Po ukinitvi antipsihotika začnemo s podporno terapijo, kar obsega vse ukrepe za stabilno delovanje srčnožilnega sistema, euvolemijo in elektrolitsko ravnovesje, znižujemo telesno temperaturo s fizikalnimi ukrepi, ob hudi rabdomiolizi poskušamo preprečiti ledvično odpoved z dodajanjem velikih volumnov i.v. tekočin in alkalizacijo urina.

Za specifično zdravljenje uporabljamo dopaminergične agoniste, npr. **bromokriptin (Bromergon)**, ki ga dajemo peroralno, največji dnevni odmerek je 40 mg, odmerek titriramo. Začetni odmerek 2,5 mg trikrat na dan povečujemo za 2,5 mg vsakih 24 ur do učinka (14). Zdravljenje z bromokriptinom navadno nadaljujemo še 7-14 dni po izboljšanju klinične slike. Uporabimo lahko tudi **dantrolen (Dantrium)**, ki je neposredno delujoči mišični relaksant, zavira znotrajcelično sproščanje kalcija in s tem zmanjšuje tvorbo energije in rigidno zvišan mišični tonus. Dajemo ga lahko i.v. z začetnim bolusom 1–2,5 mg/kg, potem dajemo 1 mg/kg vsakih 6 ur do maksimalnega odmerka 10 mg/kg/dan (14). Peroralno ga dajemo v odmerkih 50–200 mg/dan, pri blažjih epizodah MNS ali pri prehodu z intravenoznega zdravljenja. Previdno ga uporabljamo pri bolnikih s patološkimi jetrnimi testi, saj ima hepatotoksičen učinek. Namesto bromokriptina lahko uporabljamo **amantadin (Symmetrel)** peroralno, odmerek titriramo do maksimalnega, ki je 200 mg na 12 ur. V terapiji lahko uporabljamo tudi benzodiazepine, ker zmanjšujejo agitacijo, pripomorejo k mišični relaksaciji in pospešijo okrevanje.

Smrtnost sindroma danes je nizka, med 5-10 % (15), kar je posledica večje ozaveščenosti, zgodnje diagnoze in agresivnega zdravljenja. Smrt je navadno posledica disfunkcije avtonomnega sistema ali sistemskih zapletov, kar se kaže kot dihalna odpoved, odpoved srčnožilnega sistema, mioglobinurična ledvična odpoved, aritmije in diseminirana intravaskularna koagulacija (14).

Maligna hipertermija

Hipermetabolno stanje, ki nastane pri ljudeh, ki imajo dedno povečano tveganje za razvoj maligne hipertermije. Sprožijo ga lahko inhalacijski anestetiki, npr. **halotan**, **sevofluran**, **izofluran**, **desulfiram**, in pa depolarizirajoči mišični relaksant **sukcinilholin**. V splošni populaciji je incidenca 1:10000 aplikacij anestetika, a je ta številka verjetno podcenjena (16). Je redko stanje, vendar je pomembno, da ga poznamo tudi v urgentni medicini, ker uporabljamo zdravila, ki ga lahko sprožijo. Sploh z večanjem števila RSI (intubacija z hitrim zaporedjem), pri katerem uporabljamo sukcinilholin, se moramo zavedati možnosti tudi tega zapleta (17).

Gre za avtosomno dominantno dedno motnjo receptorjev na skeletnih mišicah, zaradi katere se ob prisotnosti sprožilnega anestetika v mioplazmi akumulira kalcij. Klinična slika je posledica akumulacije kalcija v skeletnih mišicah, kar vodi v podaljšano kontrakcijo in rabdomiolizo. Hipertermija je posledica povečanega nastanka toplote ob mišičnem hipermetabolizmu, ki je telo ni zmožno zadostno odvajati.

Klinična slika

Ni enaka pri vseh pacientih, saj vsi ne razvijejo vseh znakov. Najpogosteje se razvije v prvi uri po indukciji. Najbolj zanesljiv začetni pokazatelj maligne hipertermije je nepričakovano in nerazložljivo zvišanje vrednosti ogljikovega dioksida na koncu izdiha (ETCO₂), ki se ne odziva na povečanje minutne ventilacije. Drugi začetni znaki so sinusna tahikardija, rigidnost maseterskih in drugih mišic, ki se pojavi oziroma vztraja kljub aplikaciji mišičnega relaksanta. Generalizirana rigidnost mišic ob relaksantu je patognomonični znak za maligno hipertermijo. Redko pa se maligna hipertermija že na začetku pokaže z EKG spremembami, ki so posledica hiperkaliemije. Zaradi hiperkaliemije lahko pride tudi do aritmije in celo asistolije. Hipertermija se navadno razvije za hiperkapnijo in tahikardijo, navadno v prvih 15 minutah nastanka zapleta. V klinični sliki izstopa še rjav urin barve kokakole, ki je posledica mioglobinurije ob rabdomiolizi. V laboratorijskih izvidih odstopajo respiratorna in včasih mešana acidoza, hiperkaliemija, povišana vrednost kreatin kinaze, mioglobinurija, včasih diseminirana intravaskularna koagulacija, ki se šteje za preterminalni dogodek (16).

Diferencialna diagnoza

Je široka in vključuje stanja, povezana z anestezijo in operacijo ter druga. Misliti in izključiti moramo na nezadostno analgezijo in anestezijo, hipoventilacijo, povečano absorpcijo CO₂ pri laparoskopiji, sepsa, anafilaktično reakcijo, rabdomiolizo zaradi anestetika, tirotoksikozo, transfuzijsko reakcijo, prisotnost nedovoljenih drog, npr. kokaina, ekstazija in drugih, serotoniniski sindrom, feokromocitom, maligni nevroleptični sindrom in hipoksično možgansko poškodbo.

Zdravljenje in ukrepi

Se morajo pričeti takoj, ko pomislimo, da je pacient razvil maligno hipertermijo. Najprej obvestimo kirurga, da bo potrebno čim prej zaključiti poseg, pokličemo dodatno pomoč in v operacijsko dvorani zahtevamo protokol ukrepov ob maligni hipertermiji, če je ta napisan in dosegljiv. Takoj prekinemo stik z inhalacijskim anestetikom, zamenjamo vse cevi ventilatorja, namestimo filter z aktiviranim ogljem, če ga imamo na voljo. Potem optimiziramo oksigenacijo z dodatkom 100 % kisika, povečamo frekvenco in/ali dihalni volumen z namenom izboljšati ETCO₂. Če pacient še ni intubiran, to storimo. Takoj, ko je na voljo, apliciramo **dantrolen (Dantrium)**, najprej v bolusu

odmerek 2,5 mg/kg i.v., potem isti odmerek ponavljamo na pet minut do izboljšanja klinične slike (do skupno 10 mg/kg). Viale Dantriuma z 20 mg praška je potrebno redčiti z 60 ml fiziološke raztopine. Spremljamo ETCO₂, frekvenco dihanja, mišično rigidnost. Zdravimo tudi druga odstopanja: hiperkaliemijo s kalcijevim kloridom, inzulinom z glukozo, bikarbonatom, metabolno acidozo z bikarbonatom, pacienta ohlajamo. Pri zdravljenju se izogibamo uporabi verapamila in diltiazema, ki lahko v kombinaciji z dantrolenom poslabšata hiperkaliemijo in hipotenzijo. Terapija z zaviralci kalcijevih kanalčkov pa nikakor ni kontraindikacija za uporabo dantrolena pri nastanku maligne hipertermije.

Po zaključeni akutni oskrbi in stabilizaciji pacient po dogodku maligne hipertermije potrebuje vsaj 24 urno opazovanje na oddelku intenzivne terapije, prav tako pa nadaljujemo z aplikacijo dantrolena. Odmerek je 1 mg/kg i.v. bolus na 4-6 ur ali 0,25 mg/kg/uro v kontinuirani infuziji. S terapijo lahko zaključimo, ko so izpolnjeni vsi sledeči kriteriji: metabolna stabilnost zadnjih 24 ur, temperatura jedra pod 38 °C, kreatin kinaza se ne viša, brez mioglobinurije, mišice niso več rigidne. Smrtnost maligne hipertermije je med 6 in 10 %, se je pa zelo znižala zaradi rutinskega merjenja ETCO₂ in dostopnosti dantrolena (16).

Reference:

1. Cankar T., Mohar A. Toksidromi. V Prosen G et al. Šola urgence IV. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2016: 213-218
2. Laitselart, Philippe et al. Severe Sympathomimetic Toxidrome in a French Soldier: How Caffeine Overdose Can Lead to Severe Consequences. *Military medicine* vol. 183,1-2 (2018): e179-e181. doi:10.1093/milmed/usx062
3. Boyer E., Hernon C. Methamphetamine: Acute intoxication [internet]. [citirano 25.6.2022]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/methamphetamine-acute-intoxication?search=toxidromes&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#referenc ces
4. Brce R., Saje M. Zapleti pri motnjah, vezanih na škodljivo rabo psihoaktivnih substanc. V Prosen G et al. Šola urgence V. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2017: 80-92
5. Grmec Š. Zastrupitve. In Grmec Š, editor. Nujna stanja. 5th ed. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2008. p. 311-51.
6. Chan, P et al. "Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit." *Journal of toxicology. Clinical toxicology* vol. 32,2 (1994): 147-55. doi:10.3109/15563659409000444
7. Gorenjak N., Prosen G. Stimulansi in dizajnerske droge. V Prosen G et al. Šola urgence IV. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2016: 219-227
8. Šulović T. Sintezo in vrednotenje zaviralcev monoamin oksidaze a in b z n-propargilpirolidinskim in n-propargilpiperidinskim osnovnim skeletom. [internet]. [citirano 25.6.2022]. Dosegljivo na: https://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2018/sulovic_tamara_mag_nal_2018.pdf?sfvrsn=2
9. Boyer E. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). [internet]. [citirano 25.6.2022]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?search=%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~129&usage_type=default&display_rank=1#H1
10. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician*. 2008;54(7):988-992.

11. Ramovš A., Rigler I. Redkejša nujna nevrološka stanja, ki jih mora poznati vsak zdravnik urgentne medicine. V Prosen G et al. Šola urgence V. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2017: 48-52
12. Wijdicks E. Neuroleptic malignant syndrome. [internet]. [citirano 30.6.2022]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?search=neuroleptic%20malignant%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003 Apr;9 Suppl 1:S3-9. doi: 10.1016/s1353-8020(02)00125-6. PMID: 12735909.
14. Krokter Kogoj T., Kogoj A. Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera. *Medicinski razgledi* 2011; 50: 447–460
15. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. *Neurocrit Care.* 2016 Feb;24(1):97-103. doi: 10.1007/s12028-015-0162-5. PMID: 26223336.
16. Rosenbaum H., Rosenberg H. Malignant hyperthermia: Diagnosis and management of acute crisis. [internet]. [citirano 30.6.2022]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-diagnosis-and-management-of-a-cute-crisis?search=malignant%20hyperthermia&source=search_result&selectedTitle=1~85&usage_type=default&display_rank=1#H1
17. Recio A. Malignant Hyperthermia: A Strange but Deadly Event. [internet]. [citirano 30.6.2022]. Dosegljivo na: <https://www.jems.com/patient-care/malignant-hyperthermia-deadly-event/>

Zastrupitev s toksičnimi alkoholi

Avtor: asist. dr. **Gregor Prosen**^{1,2,3}, dr. med.

1) ZD Maribor, Cesta proletarskih brigad 21, 2000 Maribor

2) Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor

3) Fakulteta za zdravstvene vede Univerze v Mariboru, Žitna 15, 2000 Maribor

Recenzent: doc. dr. **Andrej Markota**⁴, dr. med.

4) Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Povzetek

Pod “toksične alkohole” podrazumevamo tri različne predstavnike: metanol, etilen glikol in izopropil alkohol.

Nahajajo se v različnih toplih, čistilih, antifrizih in ostalih tehničnih tekočinah, zato so zastrupitve redko namerne.

Simptomi in znaki zaužitja izhodiščnega alkohola so zelo podobni zaužitju etanola (“opitost”) in za bolnika niso kritični. Kritično postane delovanje metabolitov, ki jih v jetrih presnavljata alkoholna in aldehidna dehidrogenaza - ob tem nastajajo poglavitni toksini: mravljična kislina/glikolna in oksalna kislina/aceton. Znaki zastrupitve se zato pričnejo šele konec prvega dne po zaužitju (hitreje pri izopropil alkoholu).

Za zaužitje vseh toksičnih alkoholov je značilen pojav povišane osmolarne vrzeli in za metanol in etilen glikol tudi metabolna acidoza (z ↑ anion. vrzeljo).

Ker je etanol na alkoholni dehidrogenazi kompetitivni inhibitor za metanol in etilen glikol, se ga tradicionalno uporablja za “zdravljenje” teh zastrupitev. Zaradi možnih zapletov takšnega zdravljenja z alkoholnimi pijačami v ospredje vse bolj prihaja zdravljenje s fomepizolom. Zdravljenje zastrupitve z izopropil alkoholom je podporno.

Četudi imajo zastrupitve s toksičnimi alkoholi mnogoštevilne podrobnosti, pa jih zaradi lažje razvrstitve in retence znanja opisujemo posebej; metanol, etilen-glikol in izopropil alkohol.

Metanol

Kje je najti metanol oz. kako se lahko zastrupim?

V antifrizu, v čistilih za steklo, v toplih. Metanol je najti tudi v avtohtoni vinski sorti “šmarnici”, ki pa je skoraj izumrla. Večina zastrupitev je v našem okolju namernih zaradi iskanja poceni alkohola za opijanja, v tujini (Indija, države bivše SZ) pa se pojavljajo množične zastrupitve zaradi primešanega metanola v cenene alkoholne zvarke.

Kako/zakaj je zastrupitev z metanolom nevarna? (Patofiziologija zastrupitve)

Metanol (nemetaboliziran) ima učinke podobne etanolu; "vinjenost".

Alkoholna dehidrogenaza ga pretvori v formaldehid in naprej v formično/mravljično kislino, ki je poglavitni vzrok strupenih učinkov; mravljična kislina namreč inhibira citokrom oksidaze in s tem oksidativno fosforilacijo, t.j. celično dihanje (podobno kot cianid in CO).

Posledica le-tega je laktacidoza, poleg tega pa mravljična kislina sama po sebi povzroča metabolno acidozo s povišano anionsko vrzeljo (M v "MUDPILES").

Potrebno je poudariti, da samo zaužitje teh toksičnih alkoholov ne povzroča pomembnejših zapletov oz. so žrtve - podobno kot po zaužitju etanola - opite. Zapleti nastajajo zaradi metabolitov, ki jih generira alkoholna dehidrogenaza.

Kakšni so simptomi in znaki zastrupitve z metanolom?

Ker zastrupitev povzročajo metaboliti metanola (mravljična kislina) in ne sam metanol, se simptomi in znaki pričnejo šele po 12-24 urah po zaužitju, lahko še kasneje, če je zastrupljenec obnem zaužil tudi etanol (in se na nek bizaren način "samo-zazdravil").

Neposredno po zaužitju metanola se pokaže klinična slika vinjenosti.

Po 12 h se prične simptomatika zastrupitve z metanolom:

- depresija CŽS; zmedenost, ataksija, motnje zavesti do kome, konvulzije in v polovici zastrupitev motnje vida ("oblačen" oz. meglen vid kot "snežni vihar")
- metabolna acidoza z ↑ anionsko vrzeljo; (lahko $\text{pH} < 7$, $\text{HCO}_3 < 5!$) s kompenzatorno tahipnejo
- kardiovaskularni kolaps (neučinkovito celično dihanje) s tahikardijo in hipotenzijo (vse do šoka!)
- tahipneja lahko napreduje do dihalne odpovedi/izčrpanosti
- GIT: bolečine v trebuhu, nausea, bruhanje, anoreksia, pankreatitis, gastritis
- "transaminitis"

Kako prepoznam/diagnosticiram/potrdim zastrupitev z metanolom?

Seveda lahko zastrupljenec sam pove/prizna, da je zaužil metanol/tekočine, ki vsebujejo metanol (šmarnica). To se zgodi poredko.

Večinoma na zastrupitev pomislimo glede na simptome in znake ter določene laboratorijske vzorce:

- metabolna acidoza z ↑ anionsko vrzeljo
- ↑ Osmolarna vrzel; le-ta je razlika med izmerjeno in izračunano osmolarnostjo (izračuna $\text{Osm} = 2x \text{Na}^+ + \text{urea} + \text{Glu} + \text{etanol}$). Normalno < 10 . Pri zastrupitvi s toksičnimi alkoholi, začenši z metanolom, je osmolarna vrzel povišana, a le dokler se metanol ne začneja metabolizirati, saj je samo metanol (in drugi toksični alkoholi) osmotsko aktivni v serumu
- direktna meritev nivoja MetOH (težje dostopna)

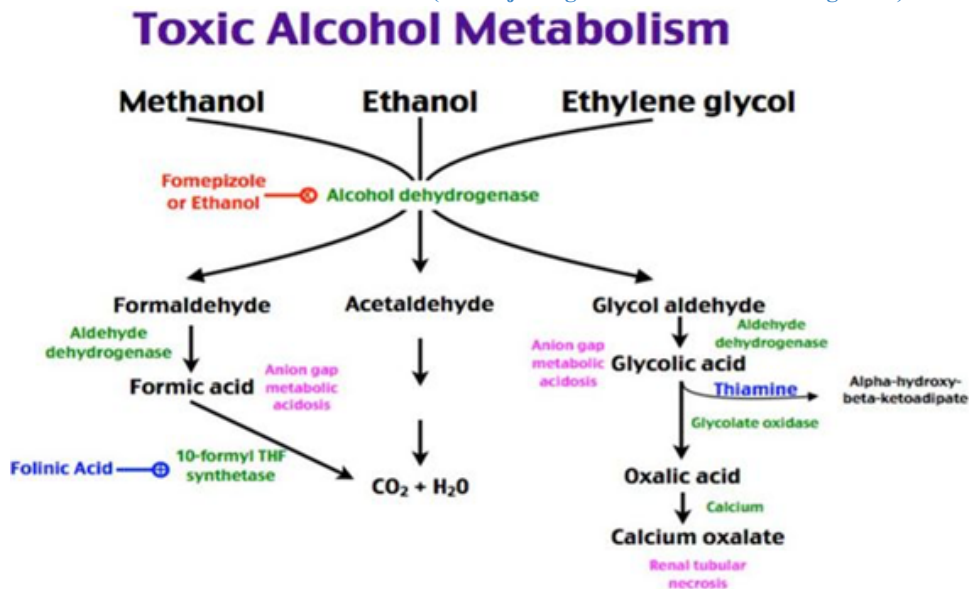
- nivo EtOH v serumu (vzorec, kjer je nivo EtOH prenizek za klinično opitost)

Kako obravnavamo oz. zdravimo zastrupljenca z metanolom?

Ker je zastrupitev z metanolom potencialno visoko smrtna, je poleg simptomatske podpore potrebno tudi zdravljenje z “antidoti”; bodisi cenejši in pri nas zlahka dostopen *etanol*, ali *fomepizol*.

Oba zavirata delovanje alkoholne dehidrogenaze oz. kompetitivno preprečujeta toksičnim alkoholom, da bi jih lahko dosegla alkoholna dehidrogenaza in pretvorila v smrtonosne metabolite. Tako se metanol po drugi metabolni poti (glej sliko 1) pretvori v acetaldehid in CO₂ ter H₂O.

Slika 1: Metabolizem toksičnih alkoholov (osrednjo vlogo ima alkoholna dehidrogenaza).



Zdravljenje z etanolom ali fomepizolom bo seveda hospitalno.

Poleg očitno bolj “civilizirane” možnosti ne-opitosti je fomepizol še posebej indiciran pri zastrupitvah otrok in starejših.

Odmerek **etanola** je 3-4 šilca žganja (800 mg/kg) v začetnem “bolusu”, nato 1-2 šilca na uro (100 mg/kg/h). Takšno zdravljenje z etanolom seveda prinaša vse dodatne nevarnosti in zaplete (depresija CŽS, bruhanje, zapora dihanja), poleg tega individualna metabolna variabilnost pomeni, da so te recepture zelo približne in je potrebno intenzivno spremljanje laboratorijskih vrednosti.

Odmerek **fomepizola** je 15 mg/kg IV preko 30 min. Uporablja se samo, če ni prisotna metabolna acidoza in ni znakov za okvaro tarčnih organov.

Ob hudi metabolni acidozi je na mestu infuzija **bikarbonata** 1-2 mEq/kg IV do pH 7,45-7,50.

Hemodializa je indicirana ob:

- refraktarni metabolni acidozi (pH < 7,25) z anionsko vrzeljo > 30
- ledvični odpovedi
- motnjah vida
- dekompenzaciji vitalnih znakov navkljub agresivni podpori
- elektrolitskih motnjah navkljub standardnim ukrepom
- nivoju MetOH > 50 mg/dL (> 15,6 mM) (kontroverzno?)

Folna kislina 50 mg IV na 4h naj bi teoretično pospešila razkroj mravljične kisline v CO₂ in vodo.

Napotitve

Hospitalizacija in intenzivno zdravljenje s posvetovanjem s CzZ.

Etilen glikol (EG)

Kje je najti EG, oz. kako se lahko zastrupim?

V antifrizu, v sredstvih za odstranjevanje ledu, topilih in hidravličnih tekočinah. Fluorescira pod Woodovo svetilko.

Je sladkega okusa, zato obstaja še posebna nevarnost za zaužitje razlite/odprte tekočine s strani otrok ali celo domačih živali!

Smrtna doza je 1 g/kg, kar ob povprečnih koncentracijah pomeni, da je dovolj že samo deciliter takšne raztopine!

Kakor velja za metanol, tudi etilen glikol sam po sebi povzroča le vinjenost - smrtni so njegovi metaboliti, *glikolat* in *oksalat*.

Kako/zakaj je zastrupitev z etilen glikolom nevarna? (Patofiziologija zastrupitve)

Etilen glikol (nemetaboliziran) ima učinke podobne etanolu: opitost, lahko vse do dizartrije, ataksije, stuporja, konvulzij in kome. Slednji, centralno-depresorni učinki so večinoma klasificirani kot:

1. stadij: depresija CŽS

2. stadij je kardio-pulmonalni, ki se začne 12-24 ur po zaužitju in se kaže z adrenergičnim izbruhom: hipertenzija, tahikardija, srčno popuščanje, ARDS, hipokalcemija (oksalatni kristali), miozitis s povišano CK.

2-3 dni po zaužitju se prične 3. ledvični stadij, ko se prične bolečine ledveno, hematurija, proteinurija, zaradi precipitiranja kristalov kalcijevega-oksalata v ledvicah.

Kako prepoznam/diagnosticiram/potrdim zastrupitev z etilen glikolom?

Seveda lahko zastrupljenec sam pove/prizna, da je zaužil etilen glikol/tekočine, ki vsebujejo etilen glikol (klasično, antifriz).

Povečini moramo na zastrupitev sklepati iz metabolnih/laboratorijskih konstelacij:

- metabolna acidoza z \uparrow anionsko vrzeljo po pričetku metaboliziranja
- ledvična odpoved
- \uparrow Osmolarna vrzel je razlika med izmerjeno in izračunano osmolarnostjo (izračuna $Osm = 2x Na + urea + Glu + etanol$). Normalno < 10 . Pri zastrupitvi s toksičnimi alkoholi, začenši z metanolom, je osm. vrzel povišana, a le dokler se metanol ne začneja metabolizirati, saj je samo metanol (in drugi toks. alkoholi) osmotsko aktiven v serumu.
- direktna meritev nivoja EG (težje dostopna)
- nivo EtOH v serumu
- urin: hematurija, proteinurija, piurija, kristali kalcijevega oksalata (pozno, pa še to le v 50 %); fluorescences urina (lahko že celo po 6 h od zaužitja)
- CK (kreatinin kinaza ob rbdomiolizi)

Kako obravnavamo oz. zdravimo zastrupljenca z EG?

V bistvu zelo podobno kot zastrupitev z metanolom - glej zgoraj:

- **etanol/fomepizol**; uporablja se samo, če ni prisotna metabolna acidoza in ni znakov za okvaro tarčnih organov.
- bikarbonat pp.
- spremljanje hipokalcemije
- hemodializa s podobnimi indikacijami (pH $< 7,3$; okvara tarčnih organov (ledvice); EG > 50 mg/dL ($> 8,05$ mM))
- tiamin
- piridoksin
- magnezij

Izopropil alkohol (IPA)

Kje najti IPA oz. kako pride do zastrupitve?

IPA se nahaja v čistilnem alkoholu, uporabljenem za različna čiščenja in razmastitve. Najti ga je tudi v čistilih za vetrobranska stekla.

Kako/zakaj je zastrupitev z IPA nevarna? (Patofiziologija zastrupitve)

Izopropil alkohol povzroča povišano osmolarno vrzel brez acidoze (metabolizira se v aceton, ki ni kislina). Povzroča depresijo dihanja ter hipotenzijo do šoka in smrti.

Kakšni so simptomi in znaki zastrupitve z IPA?

Sprva je klinično v ospredju depresija CŽS v smislu vinjenosti, zelo podobne etanolu. Dodatno lahko pacienti bruhamo/trpijo navzejo, bolečino v trebuhu, hemoragični gastritis. Najbolj nevarna je depresija dihanja in hipotenzija.

Kako prepoznam/diagnosticiram/potrdim zastrupitev z IPA?

Seveda lahko zastrupljenec sam pove/prizna, da je zaužil IPA/tekočine, ki vsebujejo IPA (klasično, čistilo za vetrobransko steklo).

Povečini moramo na zastrupitev sklepati iz metabolnih/laboratorijskih vzorcev:

- ↑ Osmolarna vrzel je razlika med izmerjeno in izračunano osmolarnostjo (izračuna $Osm = 2x Na + urea + Glu + etanol$). Normalno < 10 . Pri zastrupitvi s toksičnimi alkoholi, začenši z metanolom, je osm. vrzel povišana, a le dokler se metanol ne začneja metabolizirati, saj je samo metanol (in drugi toks. alkoholi) osmotsko aktiven v serumu.
- brez anionske vrzeli (in mtbl. acidoze)
- brez beta-hidroksi butzrate (BHB)
- prisotnost ketonov v serumu in urinu, kreatinin je zaradi laboratorijske interference lahko lažno zvišan

Kako obravnavamo oz. zdravimo zastrupljenca z EG?

Zdravljenje je podporno, ni vloge za etanol ali fomepizol

Napovitve

Po streznjenju so pacienti večinoma lahko odpuščeni.

Reference

1. Dostopno na http://www.wikem.org/wiki/Methanol_toxicity; dostopano 25. nov. 2016
2. Dostopno na http://www.wikem.org/wiki/Ethylene_glycol_toxicity; dostopano 25. nov. 2016
3. Dostopno na http://www.wikem.org/wiki/Isopropyl_alcohol_toxicity; dostopano 25. nov. 2016

Inhalacija dima, zastрупitev z ogljikovim monoksidom in cianidom

Avtorja: asist. **Gregor Prosen**^{1,2,3}, dr. med., asist. **Sara Nikolić**⁴, dr. med.

- 1) ZD Maribor, Cesta proletarskih brigad 21, 2000 Maribor
- 2) Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor
- 3) Fakulteta za zdravstvene vede Univerze v Mariboru, Žitna 15, 2000 Maribor
- 4) KO za Gastroenterologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Recenzent: doc. dr. **Andrej Markota**⁵, dr. med.

5) Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Uvod; zastрупitve zaradi inhalacije dima

Pričujoči prispevek obravnava patofiziologijo in zdravljenje bolnikov, ki so se zastрупili zaradi inhalacije dima. Inhalacija dima je realistično nevarna samo v primeru ujetja in gorenja požara v *zaprtih* prostorih. Inhalacijske poškodbe in opeklina zgornjih dihal so prav tako redke pri ognju na prostem, razen v primeru eksplozij.

Ob gorenju v zaprtih prostorih zastрупljenca najbolj ogrožajo:

- ogljikov **monoksid** (funkcionalna anemija z izpodirvanjem kisika iz Hb in zaviranje dihalne verige v mitohondrijih)
- **cianid** (zaviranje dihalne verige v mitohondrijih)
- **CO₂** (asfiksant; izpodriva kisik, torej vodi v hipoksemično respiratorno odpoved zaradi znižanega FiO₂)

Zato je ukrepanje pri žrtvi požara (poleg oskrbe opeklin in drugih poškodb) utemeljeno na dveh poglavitnih ukrepih:

- aplikacija **kisika** (z "Ohio" masko); le-ta vzročno naslovi morebitno zastрупitev s **CO** in **CO₂**
- aplikaciji **cianokobalamina**; antidot za zastрупitev s cianidom

Vsaka žrtev požara v zaprtem prostoru, z motnjo zavesti in/ali šokom in/ali dispnejo, predvsem pa ob visokem laktatu (PoC) mora takoj (že v prehospitnem okolju!) prejeti kisik in 5 g hidroksikobalamina.

*Za aplikacijo teh zdravil ni potrebna laboratorijska potrditev, temveč le utemeljen klinični sum! Dodatno, ob znakih opeklina dihalne poti (opečen obraz, ožgani brki, saje, opeklina/mehurji v ustih) je potrebna **takojšnja intubacija!***

Zastrupitev z ogljikovim monoksidom (CO)

Uvod

Zastrupitev z ogljikovim monoksidom (CO) je v SLO relativno pogosta in zahteva vsako leto nekaj življenj, zato jo je treba dobro poznati! Po podatkih NIJZ je v letu 2006 CO v Sloveniji zahteval celo 19 smrtnih žrtev in še veliko več hospitalizacij in/ali obiskov urgentnih centrov, prepoznanih ali verjetno tudi ne.

Izrednega pomena je zavedanje, da so simptomi in znaki zelo nespecifični, zaradi tega jih je težko prepoznati, še posebej če pacient prihaja sam, brez kogarkoli v njegovi bližini, ki bi imel podobne (nespecifične simptome).

Dodatno se je treba zavedati, da se neprepoznana blažja zastrupitev lahko v naslednje konča tragično, če se oseba vrne nazaj v okolje, kjer bo lahko ponovno izpostavljena ogl. monoksidu.

Kako nastaja CO oz. kako se lahko z njim zastrupimo?

CO nastaja pri nepopolnem izgorevanju in, ker je plin brez vonja ali barve, ga je nemogoče zaznati, dokler ni že prepozno. Klasičen primer je nič hudega sluteča družina, ki prenočuje v koči ali ljudje, ki se pozimi grejejo s kaminom ali celo improviziranimi gorilniki in kuhalniki.

Dodatno je CO poleg cianida in dušilcev odgovoren za veliko večino smrti v požarih (sproščanje CO in cianida pri nepopolnem izgorevanju).

Kako/zakaj je zastrupitev z CO nevarna? (Patofiziologija zastrupitve)

CO se na Hb veže s pribl. 200-krat višjo afiniteto kot kisik, s čimer ga izpodriva in povzroča funkcionalno anemijo ter manjšo dostavo kisika tkivom.

V zadnjem času pa se odkriva, da poleg klasičnega modela izpodrivanja kisika s Hb, CO deluje še na celo plejado mehanizmov;

- inhibira oksidativno fosforilacijo (podobno kot cianid), t.j. zavira celično dihanje (in povzroča laktacidozo)
- se veže na mioglobin in zavira njega delovanje
- inducira NO₂ in povzroča vazodilatacijo (včasih prisotna češnjevo rdeča obarvanost zastrupljenecv)
- inducira proste radikale, povzroča lipidno peroksidacijo in apoptozo celic

Sinergistični učinek vseh prijemališč delovanja CO verjetno razloži pojavljanje kasnejših sekvel, predvsem nevroloških.

Kakšni si simptomi in znaki zastrupitve z CO?

Simptomi in znaki zastrupitve s CO so zelo široki in nespecifični, še posebej ob nižjih odstotkih CO-Hb:

- glavobol (85 %)
- "vrtoglavica" (69 %)
- utrujenost (67 %)
- navzea/bruhanje (52 %)
- zmedenost (37 %)
- motnje zavesti do sinkope ali kome (35 %)
- dispneja (7 %)

Nevrološki simptomi in znaki zastrupitve s CO približno korelirajo z odstotkom vezanega CO na Hb. Le-te prikazuje Tabela 1.

Zelo pomemben podatek, ki morda lahko poda sum, da se za "virozo" skriva nekaj veliko bolj nevarnega, je dejstvo, da je obolelih več ljudi, družinskih članov, morda tudi hišni ljubljenci.

Omeniti je potrebno možnost miokardne ishemije/angine, ki se kaže kot AKS (AMI tip 2), prepoznan z zvišanimi nivoji troponina. Zastrupitev s CO lahko povzroči tudi različne disritmije in spremembe ST-veznice.

Tabela 1: Nevrološki simptomi & znaki zastrupitve z CO.

10-20 %	zmedenost, agitacija ob blagi hipoksiji
20-30 %	progresivna pospanost, navzea
> 40 %	večinoma nezavestni
> 60 %	večinoma mrtvi

Dodatno je treba poznati tudi možnost kasnih nevroloških posledic, ki verjetno nastajajo zaradi delovanja CO na številna prijemališča, še posebej v možganih (globus pallidus!), ki so na pomanjkanje kisika najbolj občutljiv organ. Le-te so: kognitivni primanjkljaji, motnje gibanja, ataksija, nevropatije, psihoza ali demenca!

Kako prepoznam/diagnosticiram/potrdim zastrupitev s CO?

Zastrupitev s CO oz. odstotek CO je relativno enostavno določiti s CO-oksimetrijjo na plinskih analizatorijih krvi (PAAK ali PAVK) ali celo na nekaterih merilcih SpO₂ na prstu! (posebna "klukica" za SpO₂, SpCO in SpMet na LP15).

Naj posebej poudarimo, da ni potrebno jemati vzorca PAAK, saj se CO ob prehodu skozi kapitale ne metabolizira, torej je nivo primerljiv na venski strani, odvzet skozi IV kanal (PAVK), kar zelo prenotavi zaznavo/presejanje za CO.

Dodatno je glede na klinično sliko oz. kontekst smiselno preveriti pH, laktat, troponin.

Kako obravnavamo oz. zdravimo zastrupljenca z CO?

Potrebna je aplikacija specifičnega antidota, ki izpodrine CO z vezavnega mesta na Hb - t.j. kisik v najvišjih koncentracijah in pretokih!

Razpolovni čas CO na zraku je 5-6 h, na 100% kisiku le še 1h in pod HBOx (2,5 atm) le 24 min.

Iz tega je razvidno, da je kisik potrebno dovajati v najvišjih možnih koncentracijah in pretoku. Cilj zdravljenja je CO-Hb zmanjšati < 10 % za vsaj 2 uri.

Študije niso pokazale jasne koristi hiperbaričnega kisika (HBOx), zato so usmeritve za indikacijo za "hiperbarično komoro" relativno ohlapne; večina avtorjev se strinja, da je HBOx terapija verjetno koristna in indicirana ob zastrupitvi s CO in posledičnimi nevrološkimi izpadi (koma/konvulzije) ter pri nosečnicah s CO-Hb > 15 %. Fetalni Hb namreč CO veže še močneje kot materin, zato je odstotek CO-Hb v otrokovi krvi seveda višji (ki pa ga ne moremo meriti) - zato empirično priporočilo za HBOx.

Edino novost v zdravljenju zastrupitve s CO v zadnjih letih ponuja Turgut s sod., ki so pokazali, da je **hitrost** zniževanja deleža vezanega CO pomembno višja (hitrejše izplavljanje CO) z uporabo CPAP (FiO₂: 100 %, PEEP: 5 cm vode) kot pri navadni "Ohio" maski. Delež CO je bil v študiji relativno nizek (okoli 30 % v obeh skupinah); drugih, bolj klinično-usmerjenih raziskav, nimamo. Vseeno ob široki dostopnosti NIV/CPAP študija nakazuje, da je z NIV verjetno vredno vsaj poskusiti.

Napotitve

Pacienti z blagim do zmernim zastrupljenjem brez nevroloških izpadov, motenj zavesti oz. miokardne ishemije so večinoma lahko zdravljeni v UC, do CO-Hb < 10% ter še nekaj ur opazovanja.

Ostali, bolj prizadeti pacienti, zahtevajo hospitalizacijo, pp. tudi HBOx.

Pacienti, ujeti v požaru ali opečeni, seveda zahtevajo tudi preostalo oskrbo in zdravljenje (npr. CyanoKit/cianokobalamin pri sumu na zastrupitev s cianidi).

Pasti, nasveti in ostali dragi kamni

- Klasična past je klinična prezentacija zastrupljenega pacienta kot sindroma viroze.
- Ob utemeljenem sumu je pacienta vredno "presejati" s PAVK ali SpCO.
- Dodaten sum, da ne gre samo za "sindrom viroze" ali navadnega glavobola, naj poda tudi dejstvo, da je obbolelo več ljudi, ki so prebivali v istem prostoru/stanovanju/hiši.

Zastrupitev s cianidi

Uvod

Cianid, čeprav najmanj toksičen od vseh bojnih strupov, ima zloglasno zgodovino - nacisti so ga uporabljali v plinskih komorah med holokavstom, 909 Američanov, članov sekte *Peoples Temple*, pa je umrlo v masovnem samomoru/umoru s cianidom v Jonestownu (1). Obstaja v tekoči, plinasti in trdni obliki. Cianogeni, iz katerih se sprošča cianid, se nahajajo povsod v našem okolju. Najpogosteje pridejo zastrupljeni v stik prek industrijskih produktov in v požarih, kjer gorijo umetne snovi kot so plastika, tkanine, tapete, laki - moderna oprema v stanovanjih (tabela 1). Hidrogen cianid ima vonj po gorkih mandljih. Cianidne soli (natrij, kalij) so brez vonja v suhih

pogojih. Večina vzrokov smrti v požaru so zaradi zadušitve s CO, cianidi in/ali inhalacijske opekline (2, 3).

Tabela 1: **Najpogostejši viri cianida (1).**

Izgorevanje volne, najlona, svile, akrila, poliureatana, melamina, poliakrilonitrila, poliamidne plastike.
Industrija: izdelava plastičnih mas, galvanizacija, rudarstvo, fotografija, predelava plemenitih kovin, topila.
Fumiganti in gnojila.
Kemijski laboratoriji (samomori).
Zdravila: Laetrile, natrijev nitroprusid.
Rastline: semena iz Prunus vrst (marelice, češnje, slive, breskve), manioka.
Cigaretni dim (kadilci 2,5x več cianida v krvi).

Patofiziologija

Cianid se z inhalacijo hitro absorbira in se takoj distribuira do tkiv, ki uporabljajo kisik. Cianid je smrten zaradi **inhibicije oksidativnega metabolizma** z vezavo na kompleks IV (citohrom a3) elektronske transportne verige v mitohondrijih. Delovanje se prične v sekundah. Pride do izčrpanja ATP-ja, zavrtja celičnega dihanja in histotoksične hipoksije. Cianid nima očitnega efekta na hemoglobin, ker deoksihemoglobin vsebuje reducirano železo Fe²⁺. Celice preidejo v anaerobni metabolizem z laktacidozo. Zaradi inhalacije pride do smrti v cca. 6-8 minutah. Smrtni peroralni odmerek je okrog 50-100 mg, transkutani 100-200 mg (2, 4).

Fiziološki mehanizem detoksifikacije cianidov poteka preko encima sulfurna transferaza (*Rhodanase*). Sulfurna transferaza je encim, ki se nahaja v jetrih in mišicah. Pretvarja cianid v tiocianat, ki ni toksičen in se izloča z urinom. Če je ta mehanizem preobremenjen, pride do zastrupitve. Druga pot detoksifikacije vključuje hidroksikobalamin, prekursor vitamina B12. Hidroksokobalamin se združuje s cianidom in nastane cianokobalamin, ki se varno izloči z urinom (5).

Klinična slika

Akutna zastrupitev

Najbolj pogost način zastrupitve s cianidi je vdihovanje toksičnih plinov v primeru požarov v zaprtih prostorih; ob gorenju modernih interierjev (opreme, tkanine, tapete, barve, laki) se namreč (ob CO, CO₂ in ostalih plinih) sprošča tudi cianid.

Organi, ki potrebujejo največ kisika, so najbolj in najprej prizadeti: pride do **nevroloških** simptomov in znakov (glavobol, zaspanost, krči, vertigo, koma) in **kardiovaskularne** dekompenzacije (disaritmije, hipertenzija, asistolija, šok). Prisotna je metabolna acidoza, bolnik je dispnoičen in hiperventilira, vendar je acianotičen. Zaradi ekstremne toksičnosti niso opisane akutne zastrupitve z blago simptomatiko. Tipični bolnik je hipoton, zmeden, bradikarden in hiperventilira (1, 2). Zaužitje cianidnih soli povzroča draženje želodca z bruhanjem in bolečino v trebuhu (6). Lahko pride tudi do akutne odpovedi ledvic in hepatične nekroze.

Kronična izpostavljenost

Kronična izpostavljenost se lahko kaže z glavobolom, bruhanjem, bolečino v prsnem košu in trebuhu, anksioznostjo.

Diagnostika

Ni hitrega specifičnega serumskega testa za določanje cianida v krvi. Pri hudi zastrupitvi ni časa za diagnostiko.

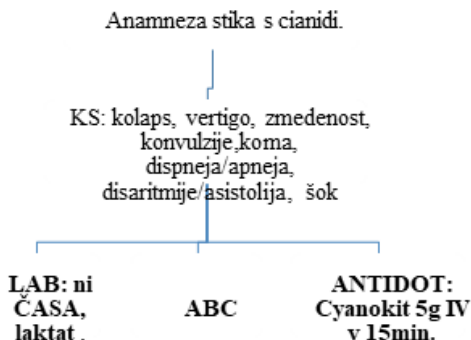
Diagnoza zastrupitve je **klinična**. PAVK z laktatom nam bo pokazal povišano anionsko vrzel in metabolno acidozo s povišanim serumskim laktatom. PaO₂ je normalen. Pri poškodovancih v požaru je laktat > 10 mmol/L zelo napoveden za zastrupitev s cianidi (1, 7). Saturacija (ScvO₂) centralne venske krvi s kisikom je visoka (9).

Diferencialna diagnoza

Bolnik s spremenjeno zavestjo, krči, hipotenzijo in laktacidozo je lahko zastrupljen s tricikličnimi antidepresivi, isoniazidom, organofosfati, salicilati, methemoglobinom, strihinom. Bolnik, ki je kolabiral po izpostavljenosti strupenemu plinu, je lahko tudi zastrupljen s CO, hidrogen sulfidom, arsinom, metanom (7).

Zdravljenje

Slika 1: Predlog algoritma za pristop k zastrupljencu s cianidi (1, 2).



ABC primarni pregled

Rešujemo življenje s stabilizacijo vitalnih parametrov in aplikacijo antidota (hidroksikobalamina). Zastrupljence odstranimo iz okolja, istočasno ščitimo sebe z zaščitnimi oblačili. Vzdržujemo prosto dihalno pot s 100% kisikom, apliciramo kristaloide in vazopresorje pri hipotenziji, primerno ventiliramo in čimprej apliciramo specifični antidot (hidroksikobalamin) (1, 8).

Specifično zdravljenje

V zadnjih 15 letih se je tudi pri nas uveljavil specifičen antidot *hidroksikobalamin* (Cyanokit). CyanoKit ampula vsebuje 5 g hidroksokobalamina. Cianid ima visoko afiniteto do kobalta. Ko se združita, nastane cianokobalamin ali vitamin B12. Začetni odmerek je 5 g IV v prvih 15 min za odrasle in 70 mg/kg IV za otroke. Stranski učinek je rdečica kože. Aplikacija hidroksikobalamina je relativno zelo varna (vsebuje "le" 5000-kratni odmerek vitamina B12, ki se drugače uporablja za zdravljenje perniciozne anemije), zato z njo ne smemo zamujati!

Odmerek lahko enkrat ponovimo.

V ZDA se uporablja paket za zdravljenje zastrupitev s cianidom „cyanide treatment kit“ v primeru, da hidroksokobalamin ni na voljo. Tradicionalni paket je sestavljen iz ampul amilnitrita za inhalacijo (12 x 0,3 mL), dve ampuli 300 mg/10 mL natrijevega nitrita in dve ampuli 12,5 g/50 mL natrijevega tiosulfata.

Če je prišlo do peroralne zaužitja pred manj kot eno uro, lahko bolniku pri zavesti damo en odmerek aktivnega oglja 50 g za odrasle, 1 g/kg pri otrocih (1, 2, 8).

Reference

1. Nikkanen H, Skolnik A. Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Emerg Med Practice* 2011;13(2):1-14.
2. Lavonas EJ. Carbon monoxide poisoning. In: Shannon M, Borron S, Burns M, eds. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2007:1297-1307.
3. Nikkanen H, Skolnik A. Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Emerg Med Practice* 2011;13(2):1-14.
4. Lopez DM, et al. Relationship between arterial, mixed venous, and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium, and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity. *Crit Care Med*. 2000; 28(6):1998-2001.
5. Touger M. et al. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995;33:105-109.
6. Coulangue M, et al. Reliability of new pulse CO-oximeter in victims of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*. 2008; 35(2):107-111.
7. E-vir dostopen na <https://www.emrap.org/corependium/chapter/recp4LMz4Glg9Nha7/Carbon-Monoxide-Poisoning#h.l6hkelir2vt>. Zadnjič dostopano 29.Jul. 2022.
8. Turgut, K., & Yavuz, E. (2020). Comparison of non-invasive CPAP with mask use in carbon monoxide poisoning. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.050>
9. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, Seventh Edition [Internet]. Shock. 2011. 2208 pages p. Available from: <http://www.amazon.com/dp/0071388753>
10. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adamsa J, Rosen P. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice [Internet]. 8th ed. Emergency Medicine. Elsevier; 2010. 2339-2340 p. Available from: <http://www.ebooksz.net/2015/09/03/download-rosens-emergency-medicine-concepts-and-clinical-practicev-8th-edition/>

11. Akyildiz BN, Kurtoğlu S, Kondolot M, Tunç A. Cyanide poisoning caused by ingestion of apricot seeds. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2010 Mar 18 [cited 2016 Nov 7];30(1):39–43. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/146532810X12637745451951>
12. Armstrong J. Chemical warfare. *RN* [Internet]. 2002 Apr [cited 2016 Nov 14];65(4):32–9; quiz 40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992991>
13. Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Nov 14];66(4):193–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12854870>
14. Simmons HF. *Comprehensive Review in Toxicology for Emergency Clinicians*, ed 3. *Annals of Emergency Medicine*. 1998. p. 800.
15. Greenberg, MI, Hamilton, RJ, Phillips S. *Occupational, Industrial, and Environmental Toxicology*. St. Louis: Mosby; 1997. 165 p.
16. Erdman AR. Is Hydroxocobalamin Safe and Effective for Smoke Inhalation? Searching for Guidance in the Haze. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2016 Nov 15];49(6):814–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064407003599>
- 17.9. E-vir dostopen na <https://www.emrap.org/corependium/chapter/recALiFnmDQND9G88/Cyanide-Poisoning#h.5pgx8b1evn0g>. Zadnjič dostopano 29. jul. 2022

Holinergični in antiholinergični toksidrom

Avtor: asist. dr. **Gregor Prosen**^{1,2,3}, dr. med.

1) ZD Maribor, Cesta proletarskih brigad 21, 2000 Maribor

2) Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor

3) Fakulteta za zdravstvene vede Univerze v Mariboru, Žitna 15, 2000 Maribor

Recenzent: doc. dr. **Andrej Markota**⁴, dr. med.

4) Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Povzetek

Zastrupitve s holinergiki in antiholinergiki danes k sreči niso več pogosta. Simptomi in znaki so relativno logično predvidljivi iz poznavanja učinkovanja avtonomnega živčevja; holinergiki (organofosfati) zavirajo acetilholin esterazo (ACh-E) in povzročijo presežek acetilholina, ki periferno povzročijo "moker" toksidrom pod mnemonikom "DUMBELS" ali "SLUDGE" in "killer Bees" zaradi delovanja na muskarinske, nikotinske in centralne ACh receptorje. Specifični antidot je atropin.

Antiholinergiki (predvsem številna zdravila s temi lastnostmi) periferno povzročajo obratno avtonomno simptomatiko, t.i. "suhi" toksidrom; zdravljenje je podporno oz. ob deliriju uporaba fizostigmina (ki deluje kot holinergik).

Uvod

Zastrupitve s holinergiki in antiholinergiki v današnjem času niso več tako pogoste, kot so bile včasih. To gre pripisati predvsem bolj precizni in sistematsko varneje urejeni uporabi škropiv (ki povzročajo holinergični toksidrom).

Snovi, ki povzročajo antiholinergični toksidrom

Zdravila ali strupi, ki učinkujejo kot "anti-holinergiki", so:

- atropin
- antihistaminiki
- TCA antidepresivi
- SSRI antidepresivi
- antipsihotiki
- antiparkinsoniki
- *Datura spp.* ("angelska trobenta")
- *Amanita spp.* (mušnice)

Kakšni so simptomi in znaki zastrupitve z “antiholinergiki”?

Zgoraj našete snovi/zdravila povzročajo t.i. antiholinergični toksidrom, katere simptome in znake je možno relativno logično predvideti, če poznamo parasimpatično živčevje in njene tarčne organe in predvidene učinke.

Mnemonic, ki opisuje te simptome in znake, je angleški “*mad as a hatter; dry as a bone, hot as a hare, red as a beet, blind as a bat, full as a flask, fast as fox*”. Le-ta pomeni:

Dry as a bone: anhidroza (posebej pazduhe in usta; t.p., da ima pacient navkljub povišani telesni temperaturi popolnoma suhe pazduhe!)

Hot as a hare: anhidrotična hipertermija (še poslabšana z agitacijo!)

Red as a beet: vazodilatacija kože (a brez znojenja!)

Blind as a bat: nereaktivna midriaza

Mad as a hatter: delirij; pomanjkanje pozornosti; halucinacije; dizartrija; letargija. (ime prihaja iz opažanj v 19. st., da so izdelovalci klobukov zaradi kronične zastrupitve z živim srebrom obolevali za demenco).

Full as a flask: retenca urina

Fast as fox: tahikardija (in mnogokrat hipertenzija; ali hipotenzija v drugih primerih!)

+ Zmanjšana/neslišna peristaltika

+ EKG (sinusna tahikardija, lahko podaljšan QRS)

Tabela 1: Primerjava holinergičnega, antiholinergičnega in simpatikomimetičnega toksidroma.

primer	Organofosfati (holinergični)	TCA (antiholinergični)	kokain (simpatomimetični)
zavest	Norm/letargija	agitacija, psihoza, koma	agitiran, psihoza
fr. dih.	N	N/↓	N
pulz	↓	↑	↑↑
RR	↑	↑	↑
zenice	mioza	midriaza	midriaza
mišice	fascikulacije/ flakcidna paraliza	Norm.	Norm.
koža	znojenje	suha, a vroč	znojenje
temp.	Norm.	↑	↑
pljuča	bronhoreja, bronhospazem	Norm.	Norm.
GIT	hiperaktivno	↓	↓

Če je holinergični toksidrom imenovan tudi “mokri”, je antiholinergični poimenovan “suhi” toksidrom.

Kako/zakaj je zastrupitev z antiholinergiki nevarna? (Patofiziologija zastrupitve)

Nevarna je predvsem zaradi hipertermije ob porušeni termoregulaciji (ni znojenja!) in eventuelno zaradi delirija oz. nevarnega vedenja. Zastrupitev z antiholinergiki tudi ob motnjah zavesti načeloma ne povzroča depresije dihanja! - pomisli na dodatno substanco/zastrupitev (3).

Kako prepoznam/diagnosticiram/potrdim zastrupitev z antiholinergiki?

Klinično, s prepoznavo holinergičnega toksidroma!

Lab. testi za merjenje nivojev v krvi ne obstajajo oz. so le-ti zamudni. Tudi ostali laboratorijski znaki niso uporabni.

Za antiholinergični toksidrom je značilna zmedenost, tahikardija, midriaza, tudi hipertenzija - kar je izredno podobno simpatikomimetičnemu toksidromu; z eno pomembno razliko; pacient z antiholinergičnim TS se ne znoji, za razliko od ekscitiranega rejverja!

Diferencialna diagnoza/katera so druga podobna stanja (pa jih ne smem zamenjati?)

- simpatikomimetični toksidrom (pacienti se znojijo in imajo živahno peristaltiko)
- encefalitis
- zastrupitev z/odtegnitev od alkohola
- nevroleptični maligni sy (NMS; rigidnost, disbalans avtonomnega živčevja)
- akutna psihoza

Vsak (urgentni) zdravnik mora poznati DDg "Hot & altered"

- sepsa
- meningoencefalitis
- cerebralna malarija
- nevroleptični maligni sy (NMS)
- maligna hipertermija
- serotoniniski sy (SS)
- simpatikomimetični toksidrom
- antiholinergični toksidrom
- vročinska kap
- *delirium tremens*
- kap v hipotalamusu
- tiroidni vihar
- feokromocitom

Kako obravnavamo oz. zdravimo zastrupljenca z antiholinergiki?

Zdravljenje je v osnovi podporno, le v primeru delirija/agitacije, ki ni odziven na benzodiazepine, se poslužimo nespecifičnega antidota fizostigmina;

- pomiritev s titracijo **benzodiazepinov**. Ob nezadostnem odgovoru je na mestu **fizostigmin** (inh. AcH-E⇒"holinergik") - titriraj po 0,5 mg IV na 3-5 min, do maks. 2 mg IV. Nastop učinka po 15-20 min. Str. učinki: bradikardija, disritmije, preveč holinergičnih učinkov. Kontraind: motnje prevajanja oz. bradikardija. Ob uporabi fizostigmina mora biti takoj na razpolago atropin! Dozo lahko ponoviš do 3x, po 30-90 min. Maksimalna doza 2 mg IV bi morala zadostovati za izničenje antiholinergičnega delirija. Fizostigmin izničuje samo centralne CŽS učinke, ne morebitnih hemodinamskih učinkov (3)!
- rehidracija z izotoničnimi tekočinami
- hlajenje (tekočine, topično, pomiritev)
- aktivno oglje je lahko uporabno tudi, če je od zaužitja preteklo več kot 1h (upočasnjena peristaltika)
- ob podaljšanem QRS (TCA) je indiciran Na-bikarb. **POZOR!** Upati je, da se zastrupitev s TCA zazna prej/drugače kakor z antiholinergičnim toksidromom (podaljšan QRS, hipotenzija, konvulzije)

Napotitve

- pacienti z blagimi zastrupitvami so po 6 h opazovanju večinoma lahko odpuščeni v domačo oskrbo
- pacienti, katerim je bilo potrebno aplicirati fizostigmin, načeloma potrebujejo hospitalizacijo za nadaljnje opazovanje (razpolovni čas fizostigmina je večinoma krajši od toksinov)

Snovi, ki povzročajo holinergični toksidrom

Holinergični toksidrom povzročajo snovi, ki povečajo učinkovanje parasimpatičnega avtonomnega živčevja; skupek simptomov in znakov v nasprotju s suhim antiholinergičnim toksidromom povzroča "moker" toksidrom; od pacienta kar tečejo sokovi in izločki vseh vrst, obenem pa je bradikarden in bronhokonstriktiran ...

Poglavitna skupina strupov, ki povzroča holinergični toksidrom, so pesticidi; ti so dveh poglavitnih vrst: organofosfati (na AcH-E se vežejo ireverzibilno) in karbamati (vežejo reverzibilno) ter fizostigmin, do katerega pa širša javnost načeloma nima dostopa.

Le-te lahko žrtev popije (mešanica škropiva), lahko pa do zastrupitve pride tudi z absorpcijo preko kože! Npr. delavec v vinogradu, na katerega se je vlilo škropivo oz. je imel od škropiva mokro obleko! -> dekontaminacija!!

Poleg insekticidov imajo holinergični učinek tudi določeni bojni strupi: sarin (napad na podzemno železnico v Tokiu), "VX" (napad na Kim il Jongovega brata v Kuala Lumpurju), "Novachok" (poskus atentata ruskega opozicijskega vodje A. Navalny).

Kakšni so simptomi in znaki zastrupitve s holinergiki (organofosfati)?

Holinergiki povzročajo holinergični toksidrom, katere simptome in znake je možno relativno logično predvideti, če poznamo parasimpatično živčevje in njene tarčne organe in predvidene učinke - v svojem bistvu so nasprotni prej omenjenem antiholinergičnem toksidromu.

Če je antiholinergični toksidrom imenovan tudi "suhi", je holinergični poimenovan "mokri" toksidrom: v grobem lahko učinke razdelimo na:

- učinkovanje v CŽS
- učinkovanje na periferni/parasimpatični avtonomni živčni sistem, kjer deluje na muskarinske acetilholinske receptorje
- učinkovanje na motorično ploščico (nikotinski acetilholinski receptorji)

Smrt zaradi zastrupitve s holinergiki nastopi zaradi "**3B/three killer bees**":

- **bradikardija**
- **bronhoreja**
- **bronhokonstrikcija**

Holinergični učinki na CŽS: glavobol, zmedenost, vertigo, koma.

Periferni muskarinski učinki so mnemotehnično povzeti z "**DUMBELS & killer Bees**":

Defecation (diareja)

Urination

Miosis

Bronhorea

Emesis (bruhanje)

Lacrimation (solzenje)

Salivation (slinjenje)

in "**3 killer bees**":

- bradikardija
- bronhoreja (nenadzorovane sekrecije, ki pacienta pregovorno "utopijo")
- bronhokonstrikcija

V anglosaksonski literaturi se za periferne muskarinske učinke pojavlja tudi mnemonik "**SLUDGE(M)**"; Salivation, Lacrimation, Urination, Diarhea, GI pain, Emesis and Miosis

Učinki na nikotinskih receptorjih motorične ploščice so: mišična oslabelost do paralize, fascikulacije.

Kako/zakaj je zastrupitev s holinergiki nevarna? (Patofiziologija zastrupitve)

Pesticidi (OF) ubijajo zaradi delovanja na "*killer Bees*": bradipneja, bronhokonstrikcija in bronhoreja; povedano drugače, pacient se zaduši v svojih bronhialnih izločkih ob zoženih dihalnih poteh! Dodatno lahko pride do ventrikularnih motenj ritma.

Kako prepoznam/diagnosticiram/potrdim zastrupitev s holinerški?

Klinično, s prepoznavo holinerškičnega toksidroma!

Lab. testi za merjenje nivojev v krvi ne obstajajo oz. so le-ti zamudni. Tudi ostali laboratorijski znaki niso uporabni.

Za potrditev se lahko uporablja nivo eritrocitne acetilholinesteraze (nizka ob resnični zastrupitvi z OF).

Opažajo, da otroci utrpijo predvsem učinke na nikotinskih receptorjih (flakcidna paraliza), dočim odrasli predvsem muskarinske učinke (sluznice in gladka muskulatura (4)).

Kako obravnavamo oz. zdravimo zastrupljenca z holinerški?

1. Dekontaminacija! OF so visoko lipidotopni pesticidi, ki zlahka prehajajo skozi kožo.
2. Dodatek kisika
3. Potrebna je čimprejšnja in liberalna aplikacija specifičnega antidota - **atropina!** (Doseči želimo “*atropinizacijo*”, t.j. suha usta/sluznice dihal.) Ob toksidromu DUMBELS takoj apliciramo 2-4 mg atropina IV, katerega dozo podvojimo vsakih nekaj minut, dokler ne dosežemo posušitve bronhialnih izločkov.
4. Ob hujši zastrupitvi je na mestu tudi pralidoksim (samo za OF zastrupitve!), ki pa mora biti apliciran čimprej, pred “zastaranjem”, t.j. pred komformacijskimi spremembami vezi med OF in AcH-E. Odmerek je 1-2 mg IV v 15-30 min, ponovitev čez 1 h.
5. Za pomiritev uporabi benzodiazepine
6. Tekočine, vazoaktivni glede na klinično potrebo

Če je potrebna intubacija, **ne** uporabi sukcinilholina (podaljšan učinek), temveč **uporabi rokuronij** (4)!

Napotitve

- pacient z blago zastrupitvijo, ki po 12 h opazovanju ostaja asimptomatski, je lahko odpuščen
- vsi simptomatski pacienti načeloma zahtevajo hospitalizacijo

Reference:

1. E-vir dostopen na http://www.wikem.org/wiki/Anticholinergic_toxicity; zadnjič dostopano 29. jul. 2022
2. E-vir dostopen na http://www.wikem.org/wiki/Organophosphate_toxicity; zadnjič dostopano 29. jul. 2022
3. E-vir dostopen na <https://www.emrap.org/corependium/chapter/recHhkENgPKRJkVae/Anticholinergic-Toxicity-and-Poisoning#h.3rbplp4vdtjg>; zadnjič dostopano 29. jul. 2022
4. E-vir dostopen na <https://www.emrap.org/corependium/chapter/recdvP3Xjhrp9vbC8/Pesticides-and-Cholinergic-Toxicity-and-Poisoning#h.12ve7wjzbu63>; zadnjič dostopano 29. jul. 2022

Izbrane zastrupitve - paracetamol, digoksin, kolhicin, acetilsalicilna kislina, lokalni anestetiki

Avtor: **Nina Ogrizek Žumer**¹, dr. med.

1) Urgentni kirurški blok UKC Ljubljana, zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Tanja Varl Turk**², dr. med.

2) Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Uvod

V prispevku so predstavljeni klinična slika, diagnostika in zdravljenje izbranih zastrupitev z zdravili, ki so pogosto prisotna v domači lekarni in katera je mogoče pridobiti tudi brez predpisa ustreznega recepta (acetilsalicilna kislina in paracetamol) in dodatno taka, katera so pogosto uporabljena pri delu v urgentni ambulanti (lokalni anestetiki). Predstavljeni sta tudi zdravili digoksin in kolhicin, pri katerima je zgodnje in pravilno ukrepanje ključnega pomena za dober izid zdravljenja.

Paracetamol

Paracetamol je eden najpogosteje uporabljenih analgetikov in antipiretikov. V primeru pravilnega jemanja in upoštevanja priporočil zdravnikov in farmacevtov je relativno varno zdravilo. Kljub temu je zastrupitev s paracetamolom drugi najpogostejši vzrok za fulminantno jetrno okvaro in presaditev jeter po svetu. Večina zastrupitev se zgodi nenamerno. (1)

Priporočena dnevna doza paracetamola naj ne bi preseгла 4 g/dan (60 mg/kg/dan pri otrocih).

Toksičnost se razvije pri več kot 6 g/dan. (oz. več kot 150 mg/kgTT/dan pri otrocih). (2)

Jetna okvara ni posledica samega paracetamola, ampak enega njegovih toksičnih metabolitov (N-acetil-p-benzo-kinonimin oz. NAPKI), kateri se običajno s pomočjo jetrnega glutaciona izloči preko seča. V primeru predoziranja s paracetamolom se zaloge glutaciona zmanjšajo in količina NAPKI naraste, kar posledično vodi do hepatične nekroze, ki je ireverzibilna.

Zaloge glutaciona so zmanjšane v primeru podhranjenosti, alkoholizma in pri pacientih z AIDS-om. (1,2,3)

Klinična slika zastrupitve s paracetamolom

- slabost, bruhanje
- potenje
- bolečina v desnem zgornjem kvadrantu trebuha
- porast jetrnih transaminaz (AST, ALT)
- ledvična odpoved
- koagulopatija

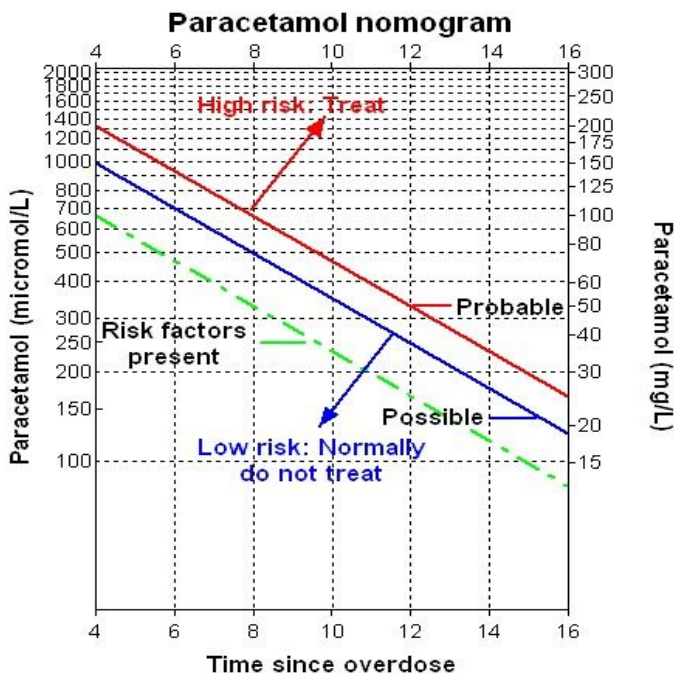
- metabolna acidoza
- encefalopatija
- koma (4)

Bolnik pa je lahko ob prvem pregledu povsem asimptomatski, kljub toksični serumski koncentraciji paracetamola. Tako, da je za odločitev o zgodnjem začetku zdravljenja ključna anamneza.

Diagnoza in zdravljenje zastrupitve s paracetamolom

Najbolj zanesljiv način potrditve zastrupitve s paracetamolom je določitev koncentracije v serumu. Pomagamo si z Rumack - Matthew nomogramom (slika 1), kjer s pomočjo koncentracije v serumu in časa, ki je pretekel od zaužitja orientacijsko določimo stopnjo toksičnosti. Koncentracijo določamo najprej 4 ure po zaužitju, ko je večina paracetamola že absorbiranega. Pri hudi zastrupitvi s paracetamolom oziroma pri zastrupitvi s paracetamolom v retardni obliki oziroma pri sočasnem zaužitju snovi, ki upočasnijo toksikokinetiko paracetamola, določamo raven paracetamola, dokler je ta v supratherapevtskem območju. (2)

Slika 1: **Rumack-Matthew nomogram**: Zdravljenje pričnemo pri vrednostih nad rdečo črto. V primeru zelo mlade, suhe osebe oz. pacienta z jetrno okvaro upoštevamo modro oz. zeleno linijo (2).



Način zdravljenja je odvisen od časa, ki je pretekel od zaužitja prevelikega odmerka. V kolikor pacient poišče pomoč v 1 uri od zaužitja je smiselno opraviti dekontaminacijo z aktivnim ogljem. Za zdravljenje uporabljamo antidot N-acetilcistein (NAC). NAC deluje kot donator skupin - SH za regeneracijo glutationa, NAC preprečuje vezavo NAPKI na hepaticne makromolekule s tem, ko deluje kot zamenjava za glutation, poveča zaloge sulfata in reducira NAPKI nazaj v paracetamol.

Lahko ima še druge pozitivne učinke pri blaženju jetrne okvare s tem ko izboljša pretok krvi, oksigenacijo, vpliva na tvorbo citokinov in sodeluje pri odstranjevanju prostih oz. kisikovih radikalov. Aplikacija NAC je najučinkovitejša v prvih 8-ih urah po zaužitju paracetamola, sicer pa ga apliciramo dokler so navzoči znaki jetrne okvare. (1, 2, 3, 4)

Apliciramo ga lahko tako intravensko kot peroralno. V zadnjih letih uporabljamo le še intravensko obliko NAC (Tabela 1).

NAC je indiciran:

- pri zaužitju toksičnega odmerka paracetamola
- pri serumski ravni paracetamola na liniji zdravljenja v nomogramu ali nad njo (slika 1) pri akutnem zaužitju
- pri kroničnem prekomernem uživanju paracetamola (4 g/dan za odrasle oziroma 90 mg/kg telesne mase/dan za otroke več kot 2 dni), če so prisotni simptomi ali laboratorijski kazalci jetrne okvare (povišana AST) in povišana koncentracija paracetamola v serumu (več kot 10 mg/L oz. 66 µmol/L). Nomogram pri kroničnem uživanju ni prognostičen (1, 2, 4)

Tabela 1: Odmerjanje NAC pri zastrupitvi (2)

NAC	začetni odmerek (mg/kgTT)	vzdrževalni odmerek (mg/kgTT)
intravensko	150 mg/kgTT v 250 ml 5% glukoze oz. 0,9% NaCl (v 60 min)	50 mg/kgTT v 500 ml 5% glukoze ali 0,9% NaCl (v 4 urah) in nato 100 mg/kgTT v 1000 ml 5% glukoze ali 0,9% NaCl (v naslednjih 16 urah)

Pri zelo hudih zastrupitvah, kjer smo zamudili čas za dajanje antidota bolnika skrbno spremljamo in simptomatsko zdravimo v primeru motenj strjevanja krvi, encefalopatije in ledvične odpovedi. Pravočasno je potrebno sprožiti postopke za morebitno transplantacijo v primeru neuspešnega zdravljenja (4).

Digoksin

Digoksin je kardialni glikozid. V Sloveniji je registriran zgolj metildigoksin (Lanitop).

Deluje:

- pozitivno inotropno: reverzibilno inhibira aktivnost miokardne Na-K ATP črpalke in tako poveča Na⁺ znotraj celice, kar zviša intracelularni Ca⁺⁺ in s tem poveča kontraktilnost
- kot blokator prevajanja preko AV vozla: stimulira parasimpatični živčni sistem in tako upočasni prevajanje preko AV vozla in s tem zniža srčno frekvenco (5).

Uporaben je pri zdravljenju sistolične disfunkcije pri pacientih s kongestivnim srčnim popuščanjem ter pri tahiaritmijah.

Zastrupitev z digoksinom je lahko akutna ali kronična. oz. kot posledica kroničnega jemanja.

Za akutno zastrupitev zadošča zaužitje 3 mg digoksina. Tako visoke vrednosti digoksina v naravi najdemo zgolj v nekaj listih oleandra ali naprstca (2, 5).

Klinična slika zastrupitve z digoksinom

Akutna zastrupitev:

- slabost in bruhanje
- halucinacije, zmedenost, delirij
- hipotenzija
- bolečina v trebuhu
- motnje srčnega ritma (vse, razen nadprekatna tahikardija s hitrim prevajanjem skozi AV vozle)
- hiperkaliemija (pogosteje pri kronični zastrupitvi).

Kronična zastrupitev:

- hujšanje, slabost, slabo počutje, neješčnost, bruhanje
- motnje vida (rumeni kolobarji)
- vse oblike motenj srčnega ritma
- hipokaliemija in hipomagneziemija (2).

Zdravljenje zastrupitve z digoksinom

Digoksin se izloča pretežno skozi jetra. Razpolovni čas izločanja je 36 h, zato je smotrna aplikacija aktivnega oglja (1 g/kg oz. 50 g). Ob bradikardiji uporabimo atropin. Elektrostimulacija preko zunanjih elektrod praviloma izzove maligne motnje ritma.

Za zdravljenje uporabljamo tudi antidot - **digoksin Fab protitelesa** (DIGIFAB 40 mg = 1 viala). Pri akutni zastrupitvi empirično apliciramo 10 vial v 30 min in po potrebi še enkrat ponovimo. Pri kronični zastrupitvi pričnemo s polovičnimi odmerki.

Antidot apliciramo pri:

- zaužitje ≥ 10 mg digoksina (4 mg otroci)
- motnja srčnega ritma, ki ni obvladljiva z drugimi ukrepi
- hiperkaliemija s $K^+ > 5,5$ mEq/L pri znani akutni zastrupitvi z digoksinom (2, 5, 6).

Kolhicin

Colchicum autumnale, znan kot jesenski podlessek vsebuje alkaloid kolhicin, kateri blokira mitozo s tem ko preprečuje DNA sintezo in polimerizacijo tubulina. Tako so najhitreje prizadeti organi z največjo stopnjo celičnih delitev (sluznica prebavil in kostni mozeg) (2).

Na zastrupitev s kolhicinom moramo pomisliti, v kolikor sprejmemo pacienta z gastroenterokolitisom, ki je poprej jedel v naravi nabrano listje. V Sloveniji je najpogostejša zastrupitev zaradi zamenjave z užitno divjo rastlino čemažem oz. gozdnim česnom (*Allium ursinum*), saj sta si rastlini podobni, prav tako pa rasteta na istih področjih (7).

Terapevtska koncentracija kolhicina v serumu je 0,0003 do 0,03 mg/l, smrtna 0,021–0,25 mg/l.

Absorpcija strupa je nepredvidljiva. Razpolovni čas je med 20 min in 19 ur. Večji del kolhicina se presnovi v jetrih, le 20 % se ga izloči preko ledvic (7, 8).

Slabšo klinično sliko tako pričakujemo pri pacientih z znano jetrno in ledvično okvaro. Glavni razlogi za smrt so kardiovaskularni šok, respiratorna odpoved in levkopenija z infekcijo (2, 7, 8).

Klinična slika zastrupitve s kolhicinom

- 1. faza (4-12 ur po zaužitju): periferna levkocitoza, gastroenterokolitis z veliko izgubo tekočine, bolečine v trebuhu
- 2. faza (24-72 ur po zaužitju): znaki srčnega popuščanja, aritmije, ledvična odpoved, znaki jetrne okvare, respiratorna odpoved, koagulopatije, depresija kostnega mozga, zmedenost, delirij in krči.
- 3. faza (4. do 7. dan): levkopenija in trombocitopenija
- Po daljšem času (2-3 tedne) se lahko pojavi izpadanje las
- Med kasnejše zaplete spadata miopatija in polinevropatija (2).

Zdravljenje zastrupitve s kolhicinom

Zdravljenje zastrupitve s kolhicinom je le simptomatsko in podporno z nadomeščanjem tekočine in elektrolitov ter natančen hemodinamski monitoring. Kolhicin po zaužitju vstopi v enterohepatični obtok, zato je smiselna čimprejšna dekontaminacija prebavne cevi z izpiranjem želodca in nekajdnevno dajanje aktivnega oglja.

V 2. fazi je pomembno dajanje ravnega faktorja granulocitne vrste (G-CSF).

V fazi kliničnega preizkušanja so tudi monoklonska protitelesa proti kolhicinu (2, 7, 8).

Acetilsalicilna kislina

Zastrupitev s salicilati, predvsem acetilsalicilno kislino (ASA), je ena pogostejših zastrupitev z zdravili po svetu. Pripravki acetilsalicilne kisline so prosto v prodaji in se uporabljajo kot analgetik, antipiretik ter kot antiagregacijska terapija za preprečevanje trombembolizmov. (4)

Zastrupitev s salicilati, z direktnim učinkom na osrednji živčni sistem (CŽS) sprva povzroča hiperventilacijo in s tem respiratorno alkalozo. Med samim metaboliziranjem prekinajo proces oksidativne fosforilacije v mitohondrijih. Posledično zaradi anaerobnega metabolizma celice pride do dviga laktata v krvi in s tem metabolne acidoze. Motijo delovanje trombocitov in tvorbo protrombina ter s tem zmanjšajo hemostatsko sposobnost organizma. Mehanizem nastanka možganskega in pljučnega edema še nista povsem pojasnjena, domnevno pa naj bi bila temu vzrok okvara kapilar (2, 4, 9, 10).

ASA se dobro absorbira v kislem okolju (želodec). Absorpcija je podaljšana pri zaužitju večje količine tablet (predvsem gastrorezistentne oblike), pri polnem želodcu. ASA lahko povzroči tudi spazem piloričnega sfinktra, kar dodatno podaljša čas absorbcije. Detoksifikacija poteka v jetrih, nestrupeni presnovki se izločajo preko ledvic. Izločanje nespremenjenih salicilatov je boljše ob alkalnem urinu (4, 9).

Običajni terapevtski odmerek je 40-60 mg/kgTT dnevno. Pri otrocih in mladostnikih ASA se smemo uporabljati za zdravljenje ob virusni okužbi, saj je povečano tveganje za pojav Reyevega sindroma. Toksični enkratni odmerek je odmerek, ki presega 150 mg/kgTT. Dodatno se lahko pojavi tudi kronična zastrupitev, ki se lahko pripeti že pri odmerku 100 mg/kg dnevno ob jemanju ASA več kot 2 dni (2, 4, 9, 10).

Klinična slika zastrupitve z ASA

Tabela 2: Klinična slika zastrupitve z ASA (4, 9)

Stopnja zastrupitve	Blaga (150 mg/kg)	Zmerna (150–300 mg/kg)	Huda (300–500 mg/kg)
Simptomi	slabost, bruhanje, vrtoglavica	slabost, bruhanje, zvonjenje v ušesih (tinitus), glavobol, zmedenost, hiperventilacija, tahikardija, povišana telesna temperatura	delirij, halucinacije, krči, koma, respiratorna odpoved, metabolna acidoza, okvara pljuč, jeter, ledvic.

Diagnostika zastrupitve z ASA

Ob sumu na zastrupitev s salicilati je potrebno določiti serumsko koncentracijo salicilatov, elektrolite, dušične retente ter plinsko analizo arterijske krvi. Vrednosti je potem potrebno spremljati v rednih intervalih.

Najznačilnejša laboratorijska najdba pri odraslem bolniku z zastrupitvijo s salicilati je kombinirana primarna respiratorna alkalozna s primarno metabolno acidozo (primarna respiratorna alkalozna ob hiperventilaciji, ki jo v nadaljnjem poteku zastrupitve nasledi metabolna acidoza s povečano anionsko vrzeljo (2, 4, 9, 10).

Zdravljenje zastrupitve z ASA

Za zastrupitev s salicilati ne obstaja antidot. Začetno zdravljenje vključuje izpiranje želodca, v kolikor imamo podatek o večji zaužiti količini. Ponavljamo odmerke aktivnega oglja. Uporabimo odvajala za dekontaminacijo iz prebavil.

Bolnika rehidriramo, korigiramo elektrolite in dodajamo natrijev hidrogenkarbonat z namenom alkalizacije urina (pH >7,5). Za zaščito pred erozivno gastropatijo bolniku damo antagonist receptorjev H₂ in zaviralce protonске črpalke.

Za hemodializo se odločimo, ko vrednosti salicilatov v krvi preseže 1000 mg/L. Dodatne indikacije za hemodializo so huda ledvična okvara, metabolna acidoza, motnja zavesti, krči, vztrajajoča hipotenzija in dvig serumske koncentracije salicilatov kljub ostalim ukrepom (2, 4, 9, 10).

Lokalni anestetiki

Zastrupitev z lokalnim anestetikom (LA) je tipično posledica terapevtske napake. LA so večinoma varni in učinkoviti, v kolikor so aplicirani pravilno. Kadar večja količina doseže sistemsko cirkulacijo in kadar je aplicirana supratherapevtska doza, lahko pride do toksičnosti (Tabela 3). Rizični skupini sta starostniki in otroci (predvsem dojenčki, mlajši od 4-ih mesecev) (11, 14).

Tabela 3: Maksimalne doze LA (13)

Lokalni anestetik	Maksimalna doza (mg/kg), lokalna infiltracija tkiva
Bupivakain	1 – 2.5
Lidokain	4,5
Mepivakain	4 – 5
Prilokain	5 – 7
Ropivakain	2.5 - 3

Toksičnost LA je posledica reverzibilne vezave in blokade natrijevih kanalčkov. To vodi v motnje prevajanja, kontraktilno disfunkcijo srca in ventrikularne aritmije. LA vplivajo tudi na centralni živčni sistem (CŽS) in toksičnost se pogosto kaže s krči. Večje doze LA naj bi imele vpliv tudi na kalijeve in kalcijeve kanalčke ter N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorje. Večina LA se presnovi preko jeter. Razpolovna doba je okoli 2 uri (5 ur ali več za bupivakain) (12).

Klinična slika zastrupitve z LA

Klinična slika zastrupitve z LA se tipično pojavi takoj (v roku 1 minute), redko do 1 ure po aplikaciji, zato je potrebno pacienta, ki je prejel večjo dozo LA spremljati vsaj 30-45 min zatem. Sprva se pojavijo zvenenje v ušesih (tinitus), težave z vidom (motnje vida), vrtoglavica, zmedenost, agitiranost, dezorientacija, omrtvičenost jezika in kovinski okus. Hujša zastrupitev se kaže s krči, komo, bradikardijo, hipotenzijo, atrijskimi in ventrikularnimi motnjami ritma, bloki prevajanja, asistolijo (11, 12, 15).

Zdravljenje zastrupitve z LA

Začetno zdravljenje je podporno.

V kolikor so prisotni krči, je potrebna administracija benzodiazepinov (midazolam).

V primeru ventrikularnih aritmij je zdravilo izbora amiodaron. Izogibati se je potrebno blokatorjem kalcijevih kanalčkov in beta-blokatorjem. Hipotenzijo zdravimo s tekočino, vazopresorji lahko poslabšajo klinično sliko.

Kot antidot uporabljamo terapijo z 20% lipidno emulzijo. Lipidna emulzija izboljša kontraktilnost, koronarno perfuzijo in iztisni delež srca s tem, ko nase veže LA (lipidotopen) iz miokarda.

Zdravljenje z 20% lipidno emulzijo pričnemo z bolusnim odmerkom 1,5 mL/kg IV v 1 minuti, ki ga lahko glede na odziv do 2x ponovimo, sledi kontinuirana infuzija 0,25-0,5 mL/kg/minuto za 30-60 min.

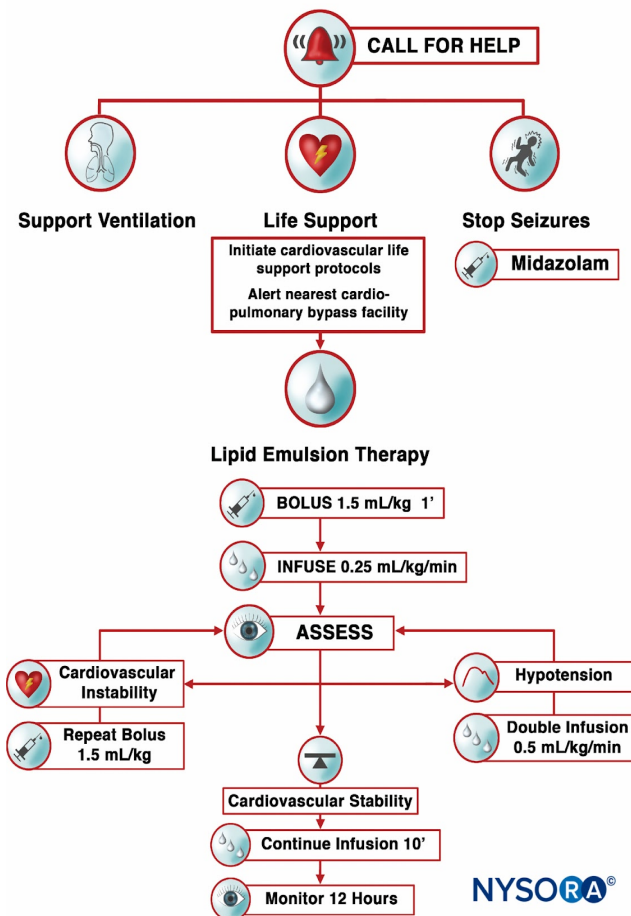
Po 5 minutah ponovno ocenimo pacienta in nato:

- ponovimo bolus (do 2x) pri vztrajajoči kardiovaskularni odpovedi oz. pri poslabšanju in
- kontinuirana infuzija 0,5 ml/kg/minuto

Maksimalna kumulativna doza lipidne emulzije je 12 ml/kg (Slika 2).

V primeru, ko z naštetimi ukrepi in antidotom nismo bili uspešni, je potrebno uporabiti kardiopulmonalni obvod (ECMO) (11, 14).

Local Anesthetic Systemic Toxicity



NYSORA®

© C. Van Dijk 2015

Reference

1. Agrawal S., Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity [internet], Statpearls publishing 2022 [posodobljeno junij 2022], dosegljivo na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
2. Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Štajer D, et al.. Interna medicina 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo 2018. p. 1425 – 1516.
3. Ye H, Nelson LJ, Gómez Del Moral M, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury [internet]. World J Gastroenterol. 2018 p 1373-1385, dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889818/>
4. Šarc L., Jamšek M. Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki. Medicinski razgledi Ljubljana: 2009; 48: p 59-64, dosegljivo na: https://medrazgl.si/arhiv/mr09_1_06.pdf
5. Cummings E. D.; Swoboda H. D. . Digoxin Toxicity [internet], Statpearls publishing 2022 [posodobljeno julij 2022], dosegljivo na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470568/>
6. Pincus M. Management of digoxin toxicity [internet], Australian Prescriber vol. 39, 2016, dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816869/pdf/austprescr-39-018.pdf>
7. Lesničar G., Gabršček L., Krivec B., et. al. Večorganska odpoved po naključni zastrupitvi z jesenskim podleskom. Zdravniški vestnik. 2004; 73: p.219-222, dosegljivo na: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/download/2285/1794>
8. Brvar M., Ploj T., Kozelj G. et al. Case report: fatal poisoning with colchicum autumnale [internet]. Crit. care. 2004; 8(1): p56-59, dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC420069/>
9. Runde T. J., Nappe T.M. Salicylates Toxicity [internet]. Statpearls publishing januar 2022 [posodobljeno julij 2022], dosegljivo na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499879/>
10. Škafar M., Leban V., Brvar M. Klinični primer bolnika z namerno zastrupitvijo z acetilsalicilno kislino. Farmaceutski vestnik. 2015; 66: p 363-367, dosegljivo na: https://www.sfd.si/wp-content/uploads/sfd/datoteke/brvar_in_ostali.pdf
11. Gitman M., Fettiplace M., Weinberg G. Local anesthetic systemic toxicity [internet]. The New York School of Regional Anesthesia,. Dosegljivo na: <https://www.nysora.com/topics/complications/local-anesthetic-systemic-toxicity/>
12. Mahajan A., Derian A. Local Anesthetic Toxicity [internet]. Statpearls publishing januar 2022 [posodobljeno maj 2022], dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499964/>
13. Local anaesthetic poisoning [internet]. The Royal Children Hospital Melbourne [posodobljeno oktobra 2018], dosegljivo na: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Local_anaesthetic
14. Kapitanyan R., Su M. Local Anesthetic Toxicity [internet]. Medscape [posodobljeno september 2021], dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/1844551-overview>
15. Local anesthetics: systemic toxicity [internet]. Open anesthesia, dosegljivo na: https://www.openanesthesia.org/local_anesthetics_systemic_toxicity/

Pogosti antibiotiki v urgentni medicini

Avtor: **Nina Kurinčič¹**, dr. med.

1) Splošna nujna medicinska pomoč Ljubljana, Bohoričeva 4, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Žiga Martinčič²**, dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Uvod

V tem članku bomo predstavili najpogostejše antibiotike in njihove lastnosti ter najpogostejše bakterijske okužbe, s katerimi se v urgentni medicini srečujemo. Pri tem gre opozoriti, da v urgentni medicini večinoma predpisujemo antibiotike empirično in glede na klinično sliko, kajti redko imamo na voljo možnost mikrobioloških preiskav. Če pa so te na voljo, so zamudne in v tem primeru tvegamo napredovanje okužbe s tem povezanimi zapleti. Povzročiteljev okužbe večinoma ne poznamo, lahko pa si pomagamo s hitrimi testi, ki jih večinoma imamo na voljo - recimo hitri antigenski test *Streptococcus pyogenes*, t.i. strep test, Uristix testne lističe in hitri CRP test. Zaradi naraščajoče odpornosti mikroorganizmov, antibiotike predpišemo samo takrat, ko so nujno potrebni, v ustreznih odmerkih in za ustrezno dolgo časa (1, 2, 3).

Pomen zgodnje administracije antibiotikov pri hudih okužbah

Preden nadaljujemo s člankom, je potrebno poudariti pomen zgodnje administracije antibiotikov pri hudih okužbah, kot so sepsa, septični šok, gnojni meningitis. Več študij, ki so bile opravljene v zadnjih letih, potrjuje, da administracija antibiotika v ustreznem časovnem okvirju zmanjša umrljivost in reverzibilnost okvar organov. The Surviving Sepsis Campaign smernice za zdravljenje sepse iz leta 2021 priporočajo administracijo antibiotika čim prej, idealno v roku 1 ure. V primeru zelo verjetne sepse in septičnem šoku je idealno v roku 1 ure, pri verjetni ali malo verjetni sepsi brez znakov šoka, pa lahko z administracijo počakamo tudi do 3 ure, da opravimo dodatno diagnostiko, ki nam diagnozo sepse potrdi. Poleg administracije antibiotika je pomembna tudi izbira pravega antibiotika v pravilnem odmerku, saj neprimeren antibiotik, četudi je bil administriran v pravem časovnem okvirju, poveča umrljivost bolnikov s sepsa za 5-krat. Seveda je poleg antibiotičnega zdravljenja potrebno tudi ostalo podporno zdravljenje - tekočine, vazoaktivna podpora, kisik, kirurška odstranitev vira okužbe ipd. (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Pogosti antibiotiki v urgentni medicini

Betalaktamski antibiotiki

Betalaktamski antibiotiki so med najbolj predpisanimi antibiotiki nasploh. Glede na zgradbo in spekter protimikrobnega delovanja jih delimo v več skupin, vsem pa je skupen betalaktamski obroč.

Delovanje betalaktamskih antibiotikov je baktericidno z zaviranjem encimov, ki katalizirajo sintezo celične stene, posledično v bakterijski celici, ki nima celične stene, stečejo avtolitični procesi, ki vodijo v smrt bakterije (1, 10).

Neželeni učinki betalaktamskih antibiotikov so:

- preobčutljivost - IgE preobčutljivostni odziv, serumska bolezen
- driska,
- psevdomembranozni kolitis,
- okvara jeter,
- okvara ledvic,
- Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (pri zdravljenju okužb s spirohetami (recimo sifilis) (1, 12).

Naravni penicilini

Naravne peniciline se uporablja v peroralni obliki - penicilin V in parenteralni obliki - penicilin G. Protimikrobni spekter delovanja je usmerjen proti po Gramu pozitivnim kokom (streptokoki, stafilokoki, enterokoki), nekaterim po Gramu pozitivnim bacilom (*Listeria*) in negativnim kokom (*Neisseria*) ter nekaterim anaerobom ter spirohetam (*Leptospira*, *Treponema*).

Naravne peniciline se uporablja pri zdravljenju:

- streptokokne angine,
- šena,
- pnevmokokne pljučnice,
- bakterijskega meningitisa, ki ga povzročajo na penicilin občutljive bakterije,
- okužbe v ustni votlini,
- sifilis,
- aktinomikoze,
- hude oblike leptospiroze (1, 11).

Aminopenicilini

Aminopenicilina, ki jih uporabljamo pri nas, sta v amoksicilin in ampicilin - prvi v peroralni in parenteralni obliki, drugi le v parenteralni. Pogosto se ju uporablja v kombinaciji z zaviralci betalaktamaz, amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino, ampicilin pa v kombinaciji s sulbaktamom. Spekter delovanja je podoben kot za naravne peniciline, poleg tega pa so učinkoviti še proti nekaterim Gram negativnim bakterijam, ko so enterobakterije (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*), *Haemophilus* in *Moraxella catarrhalis*.

Aminopeniciline se uporablja pri zdravljenju naslednjih okužb:

- akutni sinuzitis,
- akutni otitis media,
- zunajbolnišnična pljučnica,
- akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB),
- meningitis, ki ga povzroča *Listeria monocytogenes*.

Kombinacijo z zaviralci betalaktamaz se uporablja tudi pri zdravljenju okužb v trebušni votlini in pri okužbi ugriznih ran (1, 11).

Antistafilokokni penicilini

Pri nas se uporablja kloksacilin in flukloksacilin, oba se lahko uporabljata v peroralni in parenteralni obliki. Poleg protistafilokoknega delovanja, deluje tudi proti večini streptokokov (1, 11).

Ureidopenicilini

Ureidopenicilini so penicilini z najširšim protimikrobnim spektrom, zato se uporabljajo za zdravljenje bolnišničnih okužb, kjer pričakujemo mešano bakterijsko floro - okužbe v trebušni votlini, okužbe rotil, bolnišnične pljučnice idr. Delujejo proti streptokokom, stafilokokom, enterobakterijam, anaerobom, *Pseudomonas aeruginosa*. Pri nas je v uporabi predvsem piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, zaviralcem betalaktamaz (1, 11).

Cefalosporini

Cefalosporini se glede na širino protimikrobnega spektra delovanja delijo v 5 generacij.

Cefalosporini 1. generacije so učinkoviti proti po Gramu pozitivnim bakterijam - stafilokoki in streptokoki, zato se jih uporablja za zdravljenje okužbe kože in mehkih tkiv pri bolnikih, ki so preobčutljivi na peniciline ter za kirurško profilakso. Primer je cefazolin.

Cefalosporini 2. generacije so učinkoviti proti po Gramu pozitivnim bakterijam in po Gramu negativnim bakterijam, sem spadajo tudi cefamicini, ki so učinkoviti proti anaerobom. Uporabljajo se predvsem za zdravljenje okužb sečil in dihal. Primer sta cefaklor in cefuroksim.

Cefalosporini 3. generacije so bolj učinkoviti proti po Gramu negativnim bakterijam, slabše proti po Gramu pozitivnim bakterijam, nekateri so učinkoviti tudi proti *Pseudomonas aeruginosa*. Cefotaksim in ceftriakson se uporablja predvsem pri zdravljenju hudih okužb, kot so hude zunajbolnišnične pljučnice, bakterijski meningitisi in pri empiričnem zdravljenju sepse. Ceftriakson se uporablja tudi za zdravljenje borelioze.

Ostale skupine penicilinov, kot so cefalosporini 4. in 5. generacije ter karbapenemi in monobaktami se uporabljajo za bolnišnično zdravljenje hudih okužb in presegajo okvirje tega članka (1, 12).

Makrolidni antibiotiki

Makrolidi so naslednji med najbolj predpisanimi antibiotiki v urgentni medicini. V to skupino sodijo azitromicin, klaritromicin in eritromicin. Drugačno zgradbo, vendar podoben mehanizem delovanja ima klindamicin. Oboji delujejo bakteriostatično in deloma baktericidno z zavoro sinteze beljakovin v bakterijski celici.

Makrolidi imajo spekter delovanja proti stafilokokom, streptokokom, nekaterim po Gramu negativnim bakterijam (*Legionella pneumophila*), *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Klindamicin deluje na stafilokoke in streptokoke ter anaerobe.

Makrolide se uporablja za zdravljenje:

- okužb dihal pri bolnikih, ki so občutljivi na betalaktame,
- oslovski kašelj,
- atipične pljučnice,
- okužbe s *H.pylori*,
- atipične mikobakterije,

- Campylobacter jejuni,
- zgodnje oblike lymške borelioze,
- genitalne okužbe s Chlamydia trachomatis.

Klindamicin se uporablja v urgentni medicini predvsem kot zamenjava za penicilinske antibiotike pri preobčutljivih bolnikih ali ob neučinkovitosti penicilina za zdravljenje:

- okužb mehkih tkiv,
- okužb v ustni votlini,
- aspiracijske pljučnice.

Uporablja se tudi v kombinaciji z drugimi antibiotiki pri zdravljenju okužb v trebušni votlini in okužb rotil.

Neželeni učinki makrolidov in klindamicina:

- trebušni krči,
- driska, slabost,
- bruhanje,
- podaljšanje QT dobe,
- bolezen, ki jo povzroča Clostridium difficile (klindamicin) (1, 13, 14).

Fluorokinoloni

Fluorokinoloni imajo zelo širok spekter delovanja proti po Gramu pozitivnim in negativnim bakterijam. Njihovo delovanje je baktericidno z zaviranjem encima, ki sodeluje pri nastanku DNK. V Sloveniji uporabljamo ciprofloksacin, levofloksacin in moksifloksacin. V urgentni medicini se najpogosteje uporablja ciprofloksacin, ki deluje predvsem na po Gramu negativne bakterije, slabše pa na po Gramu pozitivne bakterije.

Fluorokinoloni se uporabljajo za zdravljenje:

- okužb sečil in prostatitisa,
- zunajbolnišnične pljučnice, atipične pljučnice in akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa pri bolnikih, ki imajo preobčutljivost na penicilinske ali makrolidne antibiotike,
- zdravljenje akutne driske, ki jo povzroča salmonela ali šigela, če je antibiotično zdravljenje indicirano,
- spolno prenosljivih okužb,
- okužbe kože in mehkih tkiv.

Neželeni učinki fluorokinolonov so:

- podaljševanje QT dobe,
- fotosenzitivnost,
- tendinopatije,
- okvara jeter,
- anevrizma in disekcija aorte,
- epileptični napadi (1, 15, 16).

Sulfonamidi in trimetoprim

Sulfonamidi in trimetoprim delujejo sinergistično v zaviranju sinteze folne kisline v bakterijski celici. Zaradi dobrega prehajanja v urin se jih pogosto uporablja za zdravljenje okužb sečil. Spekter delovanja je širok - proti po Gramu negativnim in nekaterim po Gramu pozitivnim bakterijam, Listeria monocytogenes, Nocardia sp., Pneumocystis jirovecii in drugim bakterijam.

Neželeni učinki sulfonamida in trimetoprima so kristalurija, tubulna nekroza, slabost, bruhanje, motnje strjevanja krvi, zlatenica, halucinacije in elektrolitske motnje (hiponatriemija in hiperkaliemija, predvsem pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce angiotenzin-konvertaze (ACEi), zaviralce angiotenzinskih receptorjev (ARB) ali spironolakton). (1)

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin je urinarni antiseptik, ki se uporablja za zdravljenje okužb sečil. Spekter delovanja ima predvsem proti po Gramu negativnim bakterijam.

Neželeni učinki nitrofurantoina so prebavne motnje, okvara jeter, periferna nevropatija (1).

Fosfomicin

Fosfomicin se v urgentni medicini uporablja za zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri ženskah. Spekter delovanja ima predvsem proti po Gramu negativnim bakterijam in se ga najpogosteje uporablja za zdravljenje okužb sečil. Varno se ga uporablja tudi pri nosečnicah. Njegova prednost je tudi, da se ga za zdravljenje nezapletenih okužb lahko zaužije v le enkratnem odmerku (1, 17).

Metronidazol

Metronidazol ima širok spekter delovanja, deluje proti po Gramu negativnim in nekaterim po Gramu pozitivnim anaerobom ter nekaterim zajedavcem (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*).

Najpogosteje se ga uporablja v kombinaciji z drugimi antibiotiki za zdravljenje mešanih okužb v trebušni votlini, okužb s *Helicobacter pylori* in okužb z nekaterimi zajedavci.

Najpogostejši neželeni učinek metronidazola je nevropatija (1).

Kloramfenikol

Kloramfenikol se v urgentni medicini uporablja predvsem za lokalno zdravljenje očesnih okužb. Spekter delovanja je zelo širok, deluje proti po Gramu pozitivnim kokom in po Gramu negativnim bacilom (1, 18).

Aminoglikozidi

Aminoglikozide v urgentni medicini uporabljamo predvsem topično, v obliki kapljic in mazil za oči - tobramicin ter krem za zdravljenje površinskih okužb kože - gentamicin. Delujejo baktericidno na po Gramu negativne bakterije z zaviranjem sinteze beljakovin v bakterijski celici. Neželeni učinki aminoglikozidov so predvsem ototoksičnost in nefrotoksičnost (1, 19).

Oksazolidinoni

Med oksazolidinoni bi v tem članku izpostavili linezolid, ki ga v urgentni medicini najpogosteje uporabljamo peroralno ali parenteralno za zdravljenje okužb, povzročenih z MRSA, predvsem okužbe kože in mehkih tkiv.

Neželeni učinki linezolida so serotoninski sindrom pri sočasnem jemanju inhibitorjev ponovnega privzema serotonina, periferne in optične nevropatija, laktacidoza (1, 20).

Najpogostejše okužbe, ki jih zdravimo z antibiotiki v urgentni medicini

V nadaljevanju bodo v tabelah prikazane najpogostejše okužbe, ki jih srečujemo v ambulantah urgentne medicine in njihovo zdravljenje.

Okužbe v ORL področju

Tabela 1: Antibiotično zdravljenje akutnih okužb v ORL področju - ambulantno (21, 22, 23, 24, 25).

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Akutno vnetje žrela S.pyogenes, streptokoki skupine C in G	I	penicilin V*	1M IE/8-12h po	10 dni
	A	benzatin penicilin G*	1,2M IE im	enkratni odmerek
		azitromicin	500 mg/24 h po	3 dni
		midekamicin	400 mg/8h po	10 dni
		klaritromicin *	250-500 mg/12h po	10 dni
		klindamicin*	300 mg/6-8h po	10 dni
Akutno vnetje obnosnih votlin S.pneumonie, H.influenzae, M.catarrhalis	I	amoksicilin*	500-1000 mg/8h po	5-7 dni
	A	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po ali 500 mg/125 mg/8h po	5-7 dni
		cefuroksim*	250-500 mg/12h po	5-7 dni
		midekamicin	400 mg/8h po	5-7 dni
		azitromicin*	500 mg/24h po	3 dni
		klaritromicin*	500 mg/12h po	5-7 dni
		doksiciklin	100 mg/12h po	5-7 dni
		moksifloksacin	400 mg/24h po	5-7 dni
		levofloksacin*	500 mg/24h po	5-7 dni
Difuzno bakterijsko vnetje zunanjšega sluhovoda P.aeruginosa, ostali Gram negativni bacili	I	Čiščenje sluhovoda s fiziološko raztopino ali alkoholom in 2% očetno kislino. Nato neomicin-bacitracin +/- topični kortikosteroid kapljice v uho/6-8h, dokler trajajo simptomi		
Difuzno glivično vnetje zunanjšega sluhovoda Candida, Aspergillus	I	čiščenje sluhovoda, nato nistatin lokalno/2-4x dnevno 14-21 dni		
	A	ketokonazol	krema/1-2x dnevno	14-21 dni

Akutno vnetje srednjega ušesa S.pneumonie, H.influenzae, M.catarrhalis	I	amoksicilin*	500-1000 mg/8h po	5-10 dni
	A	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po ali 500 mg/125 mg/8h po	5-10 dni
		cefuroksim*	250-500 mg/12h po	5-10 dni
		klaritromicin*	500 mg/12h po	5-10 dni
		azitromicin	500 mg/24h po	3 dni

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo

Zunajbolnišnična pljučnica

Tabela 2: Ambulantno zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice (21, 26).

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Pljučnica brez pridruženih bolezni, CURB 65 0 ali 1	I	amoksicilin*	500-1000 mg/8h po	7-10 dni
		penicilin V*	1,5M IE/6h po	7-10 dni
	A	azitromicin	500 mg/24h po	3 ali 5 dni
		klaritromicin*	500 mg/12h po	7-10 dni
		doksiciklin	100 mg/12h po	7-10 dni
Pljučnica s pridruženimi resnimi boleznimi, CURB 65 0 ali 1	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po ali 2000/125 mg/12h po	7-10 dni
		A	cefuroksim*	500 mg/8-12h po
	moksifloksacin		400 mg/24h po	7-10 dni
	levofloksacin*		500 mg/12h po	7-10 dni

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo

Antibiotično zdravljenje poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)

Tabela 3: Zdravljenje akutnega poslabšanja KOPB, ki potrebuje antibiotično zdravljenje (21)

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Starost pod 60 let, FEV1 nad 50%, manj kot 4 poslabšanja letno H.influenzae, S.pneumonie, M.catarrhalis	I	amoksicilin*	500 mg/8h po	7-10 dni
	A	doksiciklin	100 mg/12h po	7-10 dni
		trimetoprim/sulfamet oksazol*	160 mg/800 mg/12h po	7-10 dni

FEV1 pod 50% ali FEV1 med 50-65% + druge kronične bolezni H.influenzae, S.pneumonie, M.catarrhalis, možni odporni sevi	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	500 mg/125 mg/8h ali 875 mg/125 mg/12h po	7-10 dni
	A	cefuroksim*	500 mg/12h po	7-10 dni
		klaritromicin*	500 mg/12-24h po	7-10 dni
		azitromicin	500 mg/24h po	3-5 dni
		moksifloksacin	400 mg/24h po	5-10 dni
		levofloksacin*	500 mg/12-24h po	5-10 dni
		ciprofloksacin*	500-750 mg/12h po	5-10 dni
		cefotaksim*	2 g/8h iv	7-10 dni
ceftriakson*	2 g/24h iv	7-10 dni		
Zelo pogosta poslabšanja, FEV1 pod 50% H.influenzae, S.pneumone, M.catarrhalis, enterobakterije, P.aeruginosa	I	ciprofloksacin*	500-750 mg/12h po ali 400 mg/8-12h iv	10-14 dni
		cefepim*	2 g/8h iv	10-14 dni
		ceftazidim*	2 g/8h iv	10-14 dni
		piperacilin/tazobaktam*	4,5 g/8h iv	10-14 dni
		+/- ciprofloksacin*	400 mg/8h iv	10-14 dni
		+/- gentamicin*	5 mg/kg/24h iv	10-14 dni

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo
KOPB - kronična obstruktivna pljučna bolezen

Okužbe sečil

Tabela 4: Antibiotično zdravljenje okužbe sečil (21, 27)

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja - ženske E.coli, enterobakterije, enterokoki	I	nitrofurantoin*	100 mg/12h po	5 - 7 ¹ dni
		trimetoprim/sulfametoksazol*	160 mg/800 mg po	3 ali 7 ¹ dni
		fosfomicin*	3 g po	enkratni odmerek
	A	norfloksacin*	400 mg/12h po	3 ali 7 ¹ dni
		ciprofloksacin*	250 mg/12h po	3 ali 7 ¹ dni
		levofloksacin*	250 mg/24h po	3 ali 7 ¹ dni
Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja - nosečnice (zdravimo tudi nosečnice z asimptomatsko bakteriurijo)	I	nitrofurantoin*	100 mg/12h po	7 dni
		fosfomicin*	3 g po	enkratni odmerek
	A	cefaleksin*	250 mg/6h po	7 dni
		amoksicilin s klavulansko kislino*	250 mg/125 mg/8h ali 875 mg/125 mg/12h po	7 dni

Akutno vnetje sečnega mehurja - moški	I	ciprofloksacin*	500 mg/12h po	7-14 dni
	A	doksiciklin	100 mg/12h po	7-14 dni
		amoksisicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	7-14 dni
Akutni pielonefritis - peroralno zdravljenje	A	ciprofloksacin*	500 mg/12h po	7-14 dni
		levofloksacin*	500 mg/24h po	5-14 dni
		amoksisicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	14 dni
		cefuroksim*	500 mg/12h po	14 dni
		trimetoprim/sulfametoksazol*	160 mg/800 mg/12h po	14 dni
		cefiksime*	400 mg/24h po	14 dni
Akutni pielonefritis - nosečnice - peroralno zdravljenje		cefuroksim*	500 mg/12h po	14 dni
		cefiksime*	400 mg/24h po	14 dni

¹⁷ dni se zdravi sladkorne bolnice, bolnice s simptomi, ki trajajo nad 7 dni in če je bilo v preteklosti kratkotrajno zdravljenje neučinkovito.

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo

Okužbe kože in mehkih tkiv

Tabela 5: Antibiotično zdravljenje nekaterih okužb kože in mehkih tkiv (13, 28, 29, 30)

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Impetigo S.aureus, S.pyogenes	I	fusidna kislina	lokalno, 2-3x dnevno	7 dni in nato še 2-3 dni po tem, ko simptomi izginejo
		mupirocin	lokalno, 3x dnevno	7 dni
	A	flukloksacilin*	250-500 mg/6h po	7 dni
Folikulitis, furunkel, karbunkel S.aureus	I	flukloksacilin*	500 mg/6h po	7 dni
	A	klindamicin*	300-450 mg/8h po	5-7 dni
Kožni absces S.aureus	I	flukloksacilin*	500-1000 mg/6h po	10 dni
	A	klindamicin*	300-450 mg/8h po	7-10 dni
		amoksisicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	7-10 dni
Šen S.pyogenes	I	penicilin V*	1-1,5M IE/8h po	7-10 dni
	A	klindamicin*	300-450 mg/8h po	7-10 dni
		midekamicin	400 mg/8h po	7-10 dni
		klaritromicin*	250-500 mg/12h po	7-10 dni
		azitromicin	1.dan 500 mg, 2.-5. dan 250 mg po	5 dni

Celulitis S.aureus, S.pyogenes	I	flukloksacilin*	500-1000 mg/6h po	7-10 dni
	A	klindamicin*	300-450 mg/8h po	10 dni
		amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	10 dni
		moksifloksacin	400 mg/12h po	10 dni
		levofloksacin*	500 mg/12h po	10 dni
MRSA	linezolid	600 mg/12h po	10 dni	
Mastitis v času dojenja S.aureus	I	flukloksacilin*	250-500 mg/6h po	10 dni
Mastitis zunaj časa dojenja S.aureus, anaerobi	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	500 mg/125 mg/8h po ali 875 mg/125 mg/12h po	10 dni
	A	klindamicin*	300 mg/8h	10 dni
Ugriz živali ali človeka	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	7-10 dni
	A	klindamicin* + ciprofloksacin*(kom binacija v primeru živalskega ugriza)	300-600 mg/8h po + 500 mg/12h po	7-10 dni
		doksiciklin (mačji ugriz)	100 mg/12h po	7-10 dni
Eritema migrans B.burgdorferi	I	doksiciklin	100 mg/12h po	10-14 dni
		amoksicilin*	500-1000 mg/8h po	14 dni
		penicilin V*	1-1,5M IE/8h po	14 dni
		azitromicin*	1.dan 1000 mg, nato 500 mg/24h po	5 dni
Okužbe kroničnih ran stafilokoki, streptokoki, enterobakterije, P.aeruginosa, Acinetobacter spp., anaerobi ²	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	10-14 dni
		ciprofloksacin + klindamicin	750 mg/12h po + 300-450 mg/8h po	10-14 dni
		ciprofloksacin + metronidazol	750 mg/12h po + 400 mg/8h po	10-14 dni
	A	moksifloksacin	400 mg/24h po	10-14 dni
		levofloksacin*	500 mg/12h po	10-14 dni
		trimetoprim/sulfamet oksazol*	160 mg/800 mg/12h po	10-14 dni
Okužba ran pri diabetičnem stopalu - brez predhodnega antibiotičnem zdravljenja streptokoki, S.aureus, enterobakterije ²	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	10-14 dni
	A	levofloksacin*	500 mg/24h po	10-14 dni
		moksifloksacin	400 mg/24h po	10-14 dni
		trimetoprim/sulfamet oksazol*	160 mg/800 mg/12h po	10-14 dni

Okužba ran pri diabetičnem stopalu - predhodno zdravljenja z antibiotiki S.aureus, streptokoki, enterobakterije ²	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	10-14 dni
	A	levofloksacin*	500 mg/24h po	10-14 dni
		moksifloksacin	400 mg/24h po	10-14 dni

²hudo okužbo zdravimo s parenteralnim antibiotikom

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo

Okužbe oči

Pomembno je vedeti, da če vnetje ne izzveni v roku 1 tedna dni, je pacienta potrebno napotiti na pregled k oftalmologu.

Tabela 6: Antibiotično zdravljenje okužb oči (18, 21, 24, 31,32,33, 34)

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Gnojni konjunktivitis S.epidermidis, S.aureus, S.pneumonie, H.influenzae	I	tobramicin	1 kapljico v oko 4-5x dnevno	1 teden
		azitromicin	1 kapljico v oko 2x dnevno	1 teden
		ciprofloksacin	1 kapljico v oko 4-5x dnevno	1 teden
Erozija roženice preprečevanje bakterijske superinfekcije	I	kloramfenikol + vlažilni gel/ kapljice + oko pokriti in ga čim manj odpirati	mazilo v oko 3-4x dnevno	če v nekaj dneh ni izboljšanja, pacient potrebuje napotitev k oftalmologu
Blefaritis	I	higiena vek (krpice za čiščenje vek 2x dnevno)		do izboljšanja
		deksametazon,neomicini jev sulfat,polimiksinijev B sulfat (Maxitrol)	1 kapljica v oko 3-4x dnevno mazilo v oko čez noč	do izboljšanja
		azitromicin (Azyter kapljice) + hidrokortizon (Softacort kapljice)	1 kapljica v oko 2x dnevno + 1 kapljica v oko 2-3x dnevno	azitromicin 3 dni, hidrokortizon 14 dni
Hordeolum (ječmen)		lokalno suho gretje	čim večkrat na dan	
		deksametazon,neomicini jev sulfat,polimiksinijev B sulfat (Maxitrol)	1 kapljica v oko 3-4x dnevno mazilo v oko za čez noč	7-10 dni
		azitromicin (Azyter kapljice) + hidrokortizon	1 kapljica v oko 2x dnevno + 1 kapljica v	7-10 dni

		(Softacort kapljice)	oko 2-3x dnevno	
Preseptalni celulitis S.pneumoniae, H.influenzae, S.aureus, S.pyogenes	I	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	7-10 dni
	A	klindamicin*	300 mg/8h po	7-10 dni

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo

Divertikulitis

Tabela 7: Ambulantno antibiotično zdravljenje divertikulitisa (35).

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
Divertikulitis ententerobakterije (Klebsiella, Proteus, Enterobacter) in anaerobi (Bacteroides, Clostridium)	I	cefuroksim* + metronidazol*	500 mg/12h po + 400 mg/6h po	7-10 dni
		ciprofloksacin* + metronidazol*	500 mg/12h po + 400 mg/6h po	7-10 dni
		ciprofloksacin* + klindamicin*	500 mg/12h po + 600 mg/6-8h po	7-10 dni
	A	amoksicilin s klavulansko kislino*	875 mg/125 mg/12h po	7-10 dni
		moksifloksacin	400 mg/24h	7-10 dni

*antibiotik potrebuje prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo

Sepsa

Sepso začnemo zdraviti čimprej od postavitve suma na sepsa in po odvzemu hemokultur in drugih ustreznih kužnin glede na klinično sliko. V primeru, da lahko na podlagi klinične slike sumimo na izvor okužbe - recimo pljučnica, okužba sečil, uvedemo antibiotik, ki je primeren za zdravljenje hude okužbe organskega sistema. Če izvor okužbe ni znan, si lahko pomagamo s spodnjo tabelo.

Tabela 8: Empirično zdravljenje sepse (21)

BOLEZEN/ POVZROČITELJ	IZBIRA	ANTIBIOTIK	ODMEREK - ODRASLI	ČAS ZDRAVLJENJA
doma pridobljena okužba S.aureus, S.pneumoniae, E.coli - izvor neznan	I	amoksicilin s klavulansko kislino* + gentamicin*	1000 mg/200 mg/6h iv + 5 mg/kg TT/24h	7-14 dni
		ampicilin s sulbaktamom* + gentamicin*	2000 mg/1000 mg/6h + 5 mg/kg TT/24h	7-14 dni
		flukloksacilin* + gentamicin*	2 g/4-6h + 5 mg/kg TT/24h	7-10 dni
	A	cefuroksim* + gentamicin*	1,5 g/8h + 5 mg/kg TT/24h	7-10 dni
		cefotaksim* +/- gentamicin*	2 g/6-8h +/- 5 mg/kg TT/24h	7-10 dni
vankomicin* + gentamicin* (ob preobčutljivost na betalaktamske antibiotike)		1 g/12h + 5 mg/kg TT/24h	7-10 dni	

Reference

1. Beović B, Čižman M. Protimikrobna zdravila. In Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p.48-67.
2. Kolmos HJ, Little P. Should general practitioners perform diagnostic tests on patients before prescribing antibiotics? For Against. *BMJ* 1999; 318:799 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7186.799>
3. Haldrup S., Thomsen RW, Bro F, et al. Microbiological point of care testing before antibiotic prescribing in primary care: considerable variations between practices. *BMC Fam Pract* 18, 9 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0576-y>
4. Young YM, Chae MK, Hwang SY, et al. Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2014; 1(1): 35-40. doi: <https://doi.org/10.15441/ceem.14.012>
5. Landry J, Fowler LH. Early Identification and Management of the Septic Patient in the Emergency Department. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018 Sep;30(3):407-414. doi: 10.1016/j.cnc.2018.05.009. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30098744.
6. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of Early Empiric Antibiotic Treatment and Survival in Severe Sepsis: Experience from the MONARCS Trial, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 38, Issue 2, 15 January 2004, Pages 284–288, <https://doi.org/10.1086/379825>
7. Sanguanwit P, Monthonn C, Prachanukool T, et al. Effect of appropriate dose, spectrum, and timing of antibiotics on 28-day mortality in patients with sepsis in the emergency department. *Int J Emerg Med* 15, 13 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00416-6>
8. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 1;196(7):856-863. doi: 10.1164/rccm.201609-1848OC
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al.. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021 Nov 1;49(11):e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
10. Letourneau AR. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. Up To Date. 2022 June.
11. Letourneau AR. Penicillin, antistaphylococcal penicillins, and broad-spectrum penicillins. Up To Date. 2022 June.
12. Letourneau AR. Cephalosporins. Up To Date. 2022 June.
13. Graziani AL. Azithromycin and clarithromycin. Up To Date. 2022 June.
14. Johnson M. Clindamycin: An overview. Up To Date. 2022 June.
15. Hooper DC. Fluoroquinolones. Up To Date. 2022 June.
16. Jun C, Fang B. Current progress of fluoroquinolones-increased risk of aortic aneurysm and dissection. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Sep 28;21(1):470. doi: 10.1186/s12872-021-02258-1
17. Mediatly register zdravil SmPC: Cisof 3g prašek za peroralno raztopino. (Citirano 2022 Junij)
18. Mediatly register zdravil, SmPC: Chloramphenicol Krka 10mg/g mazilo za oko. (Citirano 2022 Junij)
19. Drew RH. Aminoglycosides. Up To Date. 2022 June.
20. Drew RH. Linezolid and tedizolid. (oxazolidinones): An overview. Up To Date. 2022 June.

21. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Slovensko zdravniško društvo, 2013.
22. Rakuš J, Lejko Zupanc T. Akutno vnetje žrela. In Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p.252-255.
23. Mohar P, Pokorn M. Vnetje zunanjšega in srednjega ušesa. In Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p.257-260.
24. Logar M. Vnetje obnosnih votlin in preseptalni celulitis. In Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p.260-263.
25. Nagode P, Gregorčič S, Urbančič J. Akutne okužbe v ORL področju. In Prosen G. et al. Zbornik IV. Šola urgence 2016. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2016: p 43-54.
26. Založnik J, Camplek L. Pljučnica. In Prosen G. et al. Zbornik VI. Šola urgence 2018. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2018: p 252-257.
27. Logar M, Zakotnik B. Okužbe sečil in spolovil. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p. 379 – 387.
28. Lotrič-Furlan S, Mrvič T. Okužbe kože: impetigo, folikulitis, furunkel in karbunkel, kožni absces, šen, celulitis. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p. 152-159.
29. Kotar T. Ugrizi živali in ljudi. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p. 174-175.
30. Pečavar B, Petrovčič R. Osteomielitis in okužbe mehkih tkiv ter kože. In Prosen G. et al. Zbornik IV. Šola urgence 2016. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino 2016: p 66-75.
31. Tintinalli JE. Tintinalli's Emergency Medicine: a comprehensive study guide. 8th izd. Let. 2018. The McGrawHill Companies;
32. Jacobs DS. Corneal abrasions and corneal foreign bodies: Management. Up To Date. 2022 June.
33. Bragg KJ, Le PH, Le JK. Hordeolum. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441985/>.
34. Lang GK. Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas. Thieme. 3rd Edition. 2015.
35. Jurca T. Divertikulitis, trebušni absces in peritonitis. In Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p.372-375.

Jemanje kužnin

Avtorja: **Maja Prah**¹, dr. med., **Nina Erjavec**², dr. med.

1) Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Maribor, Ljubljanska cesta 5, 2000 Maribor

2) Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Maribor, Ljubljanska cesta 5, 2000 Maribor

Recenzent: **Žiga Martinčič**³, dr. med.

3) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Pogosti vzrok obiska pacienta urgentne službe so bolezni infekcijske narave. Za mikrobiološko diagnosticiranje povzročitelja le-teh je prvi in ključni korak odvzem pravičnega kliničnega vzorca. V urgentnih centrih se običajno srečamo s poplavo mikrobioloških preiskav, mnogokrat pa so vzorci kužnin nepravilno odvzeti, s čimer se posledično zvišajo stroški zdravljenja. V prispevku bomo opredelili smiselnost in pravilni način jemanja najpogostejših kužnin v urgentni ambulanti.

Hemokulture

Hemokultura je metoda kultiviranja vzorca krvi na gojiščih za aerobne/anaerobne bakterije in glive. Predstavlja zlati standard dokazovanja povzročitelja v primeru bakteriemije, sepse in septičnega šoka (1, 2).

Kako pravilno odvzamemo hemokulture?

Kri za hemokulturo odvzamemo aseptično iz periferne vene ali arterije. Odvzameta se sprva ena steklenička za anaerobe in nato ločena steklenička za aerobne bakterije, skupno se odvzamejo 4 stekleničke. Aseptični odvzem krvi opravimo iz periferne vene z zaprtim sistemom s pomočjo vmesnika. Pred odvzemom kožo razkužimo trikrat, pokrov stekleničke pa enkrat z ustreznim alkoholnim razkužilom. Vhodno mesto razkužimo z 70 % alkoholom, ki mu sledi 2 % klorheksidin oz. 2 % klorheksidin v 70 % alkoholu. Pri odraslih odvzamemo 8-10 ml krvi, stekleničke pa pri tem ne smemo napolniti do vrha, ampak zgolj do označene črte. Pri otrocih inokuliramo 1-3 ml krvi v eno »pediatrsko« stekleničko (3, 4). Rezultati študij kažejo, da dve hemokulturi v 24-urnem obdobju dokazeta 90 % bakteriemij, za > 99 % senzitivnost bi bilo potrebno vzeti vsaj 4 hemokulture (5). Čakanje na porast telesne temperature za odvzem hemokultur ni pokazal bistvenega kliničnega pomena, zato večino avtorjev priporoča hkratni odvzem parnih stekleničk iz dveh različnih ven (npr. leva in desna zgornja okončina) ali v kratkem časovnem razmiku v kolikor sumimo na endovaskularne okužbe (npr. infekcijski endokarditis) (6). Odvzem iz intravenskega ali intraarterijskega katetra je sprejemljiva samo, kadar ni druge možnosti za odvzem ali če sumimo, da se je pri bolniku razvila katetska sepsa (7). Ob sumu na katetsko sepsa je ob odvzetih hemokulturah iz katetra, vedno potrebno odvzeti tudi hemokulture iz periferne vene in vzorce ustrezno označiti.

Ali je vedno potrebno jemati hemokulture?

Po podatkih s strani Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) je število odvzetih hemokultur na leto med 8,000 – 9,000, od tega je zgolj 10-11 % tudi pozitivnih (2). V urgentnih centrih (*ang.* emergency department - ED) se hemokulture običajno jemljejo rutinsko pri okužbi. Posledično nastopijo višji stroški in dodatno delo za zdravstvene delavce, kontaminacije pa vodijo v podaljšano bolnišnično zdravljenje ter s tem predstavljajo večje breme bolnišnicam.

Najvišji porast jemanja hemokultur v ED je bila opazna v primeru doma pridobljene pljučnice (*ang.* community-acquired pneumonia - CAP), kljub temu, da je bil po študijah delež pozitivnih hemokultur med 3,4 - 4,5 % (2, 8, 9). Prav tako pozitivne hemokulture niso spremenile antibiotične terapije, zgolj v 1 % je bila potrebna prilagoditev terapije (8, 10).

Postavlja se torej vprašanje o smiselnosti jemanja hemokultur pri CAP, saj je njihova klinična vrednost majhna. Iz literature lahko sklepamo, da njihovo jemanje, v primeru imunokompetentne osebe, ki nima znakov sepse, septičnega šoka ali endovaskularnih okužb (npr. infekcijski endokarditis), ni priporočeno. Tudi slovenska priporočila za obravnavo zunajbolnišničnih pljučnic priporočajo sprva smotno rabo mikrobioloških preiskav, hemokulture se naj bi jemale v primeru zmerne do težke CAP, ki potrebuje hospitalizacijo (1, 11).

Večjo klinično vrednost imajo pri akutnem pielonefritisu, kjer naj bi bile v približno polovici primerov pozitivne. Pri nezapletenih okužbah sečil se njihova uporaba prav tako ne priporoča (1, 11, 12).

Urinokultura

Urinokultura je preiskava, s pomočjo katere določimo prisotnost bakterij v seču in določimo njihov antibiogram. Pri tem moramo ločiti med okužbo in kontaminacijo. V vzorcu urina so v majhnem številu vedno prisotne bakterije. Zanesljivo lahko govorimo o okužbi kadar imamo klinične znake okužbe in več kot 10^5 CFU/ml bakterij v urinokulturi (3).

Urinokulture ni potrebno jemati, če gre za prvo okužbo sečil pri mladih ženskah (nezapleten cistitis). V koliko se okužba ponavlja, je smiselno tudi pri tej populaciji odvzeti urinokulturo. V vseh ostalih primerih je urinokultura smiselna preiskava, saj v primeru neuspeha z empirično antibiotično terapijo omogoči usmerjeno zdravljenje (3). V kolikor ima oseba trajni transuretralni kateter se mora pred odvzemom ta vedno zamenjati.

Izmeček (sputum)

Barvanje izmečka po Gramu je najcenejša in najhitrejša preiskava. Izmeček mora pacient z globokim kašljem oddati v sterilno posodo. Pred tem si mora umiti zobe in sprati usta, s čimer odstrani normalno floro v ustih. Pomembno je, da pacientu pojasnjeno postopek, izkašljati mora gnojno gmoto iz globine dihalnih poti, vzorcu ne sme biti pridružena slina. Prisotnost več kot 10 celic ploščatega epitelija onesaženo izmečka iz zgornjih dihal. Ob ustreznih merilih se izmeček še kultivira. Iz literature lahko razberemo, da je pri dobrem vzorcu sputuma v 23-39 % možno ugotoviti povzročitelja (13, 14). Če je bolnik že prejemal antibiotike, pride do spremembe bakterijske flore, saj antibiotik prepreči rast običajnih povzročiteljev pljučnice, zrastejo pa bakterije,

ki kolonizirajo zgornja dihala in v določenih primerih tudi lahko povzročijo pljučnico (npr. *S. aureus*) (3, 7).

Aspirat traheje je metoda za pridobivanje trahealne sekrecije za mikrobiološke preiskave, postopek opravimo v kolikor pacient ni zmožen samostojno oddati sputuma (npr. oskrbovanci doma za starostnike - DSO). Velik pomen ima pri na novo intubiranih pacientih, po nekaterih študijah je bil aspirat traheje v 39 % edina pozitivna kužnina (15).

V primeru suma okužbe na *M. tuberculosis* in *P. jirovecii* bolniku induciramo izmeček z inhalacijo 3 % NaCl (3). Pomembna je ustrezna izolacija bolnika in uporaba osebne varovalne opreme zdravstvenih delavcev v primeru indukcije sputuma zaradi suma na tuberkulozo.

Koprokulture

Bakterijskega povzročitelja lahko osamimo s kultivacijo iztrebka - koprokulturo, preiskava je pozitivna v približno 6 % akutnih drisk. Za odvzem koprokultur se odločimo pri bolnikih s hudim potekom bolezni, pri bolnikih, ki potrebujejo sprejem v bolnišnico, pri bolnikih s krvavo drisko ali če je epidemiološka anamneza pozitivna ter sumimo na izbruh bolezni (okužba večjega števila oseb) (3).

Pregled blata na viruse (ang. polymerase chain reaction, PCR) je cenovno draga preiskava, klinični pomen preiskave pa je vprašljiv, saj je zdravljenje virusnega gastroenteritisa zgolj simptomatsko. Preiskavo je smiselno opraviti v primeru težje potekajoče driske in v primeru potrebe po hospitalizaciji (potreba po samoizolaciji).

Blato odvezamemo v začetku ali v zgodnjem obdobju bolezni, praviloma pred zdravljenjem z antibiotiki. Blato naj se iztrebi v čisto posodo, od koder s sterilno žličko odvezamemo kužnino (7).

V kolikor obstaja sum za okužbo s *C. difficile* (npr. predhodno antibiotično zdravljenje ali hospitalizacija) odvezamemo tudi blato za določitev toksina *C. difficile* (3).

Dokaz bakterijskega antigena v urinu

V primeru CAP lahko za ugotavljanje povzročitelja določimo prisotnost topnega antigena *Legionella pneumophila* (serološka skupina 1) in *Streptococcus pneumoniae* v urinu (3). Legionelni antigen je smiselno določiti v primeru kliničnega ali epidemiološkega suma na legionelo. Slovenska priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice priporočajo odvzem pri vseh pacientih, ki potrebujejo hospitalizacijo. Pri bolnikih s CAP se rutinski odvzem ne priporoča, smiselno pa je v primeru neodzivnosti na izkustveno zdravljenje (12).

Smiselno bi bilo tudi jemanja urinskega antigena za *S. pneumoniae* v primeru septičnega šoka pri asplenizmu.

Bris kroničnih ran

Bris kroničnih ran ima zaradi kontaminacije z bakterijami nizko klinično vrednost. Pred odvzemom brisa je potrebno rano očistiti s sterilno fiziološko raztopino, odstraniti odmrlo tkivo in vzorec odvzeti čim bolj centralno. Po literaturi je najbolj priporočljiva Levinova tehnika, kjer se vzorec odvzame iz središča rane s pomočjo rotacije v globino 10-15 sekund oz. dokler, da rana ne zakrvari

(16). Večjo vrednost ima bakteriološki in histološki pregled tkiva, ki ga dobimo z biopsijo (7). V primeru suma na stafilokokni sindrom toksičnega šoka je diagnoza klinična, potrdimo pa jo z osamitvijo bakterij *Staphylococcus aureus*, ki izloča TSST-1, iz materničnega vratu ali nožnice oz. iz drugih mest v primeru, da bolezen ni povezana z menstruacijo (3).

Reference

1. Jun KN, Hui Yu Q, Lateef F. Is it Always Necessary to Take Blood Cultures before Starting Antibiotics in the Emergency Department? A Review of Usefulness of Blood Cultures in Community-Acquired Pneumonia, Cellulitis, Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Int J Crit Care Emerg Med.* 2019. 5:062
2. Premru MM, Pirš M. Opredelitev povzročitelja sepse: hemokultura ali kaj drugega. Okužbe pri kritično bolnih: sepse in okužbe z odpornimi mikroorganizmi. 2015. 31-39.
3. Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 1Th ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo. 2014/2015.
4. Mir I, Perkič R. Pomembne kužnine v urgentni infektologiji. Zbornik Urgentna stanja v infektologiji. 2020. 111-115.
5. Lee A, Mirrett S, Reller LB. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? *Journal of clinical microbiology.* 2007. p 3546–3548
6. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013.19: 513–520
7. Palčič J. Odvzem, shranjevanje in transport kužnin za mikrobiološke preiskave. Zavod za zdravstveno varstvo Maribor. 2004.
8. Makam AN, Auerbach AD, Steinman MA. Blood Culture Use in the Emergency Department in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2014. 174(5):803-806.
9. Abe T, Tokuda Y, Ishimatsu S et al. Usefulness of initial blood cultures in patients admitted with pneumonia from an emergency department in Japan. *J Infect Chemother.* 2009. 15(3):180-6.
10. Kennedy M, Bates DW, Wright SB. Do emergency department blood cultures change practice in patients with pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2005. 46(5):393-400.
11. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB et al. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infect Dis.* 2020. 22;71(5):1339-1347.
12. Mušič E, Osolnik K, Tomič V et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih. *Zdrav Vestn.* 2010.
13. Rosón B, Carratalà J, Verdaguer R et al. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2000.
14. Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit.* 2008.
15. McCauley LM, Webb BJ, Sorensen J et al. Use of Tracheal Aspirate Culture in Newly Intubated Patients with Community-Onset Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016.
16. Song EH, Robinson SA. How to Collect a Wound Swab (Levine Technique) for Culture. *WoundReference.* 2021.

Sepsa in septični šok

Avtorja: **Metin Omerović, dr. med.¹, doc. dr. Mateja Logar, dr. med.²**

1) Urgentni center Maribor, Univerzitetni Klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Milica Lukič³**, dr. med.

3) Enota intenzivne terapije, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Marca leta 2016 sta ESICM (*angl. European Society of Intensive Care Medicine*) in SCCM (*angl. Society of Critical Care Medicine*) sprejeli nove definicije o sepsi in septičnem šoku – Sepsis-3. Enaintrideset različnih združenj je nove definicije vključilo v svoje smernice. Slabost novih smernic je, da v delovnih telesih, ki so ustvarila nove smernice, ni bilo urgentnih zdravnikov. Na prvi pogled se to zdi popolnoma nepomemben podatek, vendar ob poglobljenem razmišljanju ugotovimo, da nestrinjanje z novimi definicijami ni zgolj »politične« narave. Ker so nove smernice ustvarjali intenzivisti, infektologi, kirurgi in pulmologi, niso imeli v mislih praktične uporabe novih definicij na urgentnih oddelkih in terenu. ACEP (*angl. American College of Emergency Physician*) in RCEM (*angl. Royal College of Emergency Medicine*) sta sprejela novo definicijo sepsa in septičnega šoka, vendar oklevajo glede spremembe določenih priporočil ukrepanja (1).

Skozi zgodovino do sedanjosti

Predhodna definicija sepsa (Sepsis-2), iz leta 2001, je temeljila na kriterijih sindroma sistemskega vnetnega odgovora (*angl. SIRS - systemic inflammatory response syndrome*) ob potrjeni ali možni okužbi. Možna ali potrjena okužba in prisotnost vsaj dveh SIRS kriterijev so zadostovali za diagnozo sepsa. Tabela 1 predstavlja SIRS kriterije. Slabost stare definicije je nezadostna specifičnost, saj so SIRS kriteriji samo pokazatelji odgovora organizma na vnetje ali poškodbo. Tako denimo pacienti s streptokokno angino, ki imajo levkocitozo ($> 12.000/\text{mm}^3$) in vročino ($> 38^\circ\text{C}$), že izpolnjuje kriterije za sepsa. V tem primeru seveda ne gre za sepsa, ampak za fiziološko nadzorovan odgovor telesa na okužbo. Zaskrbljujoče so tudi ugotovitve avstralske študije, kjer ena osmina bolnikov, s kasneje potrjeno sepsa, ki so bili sprejeti na oddelkih za intenzivno terapijo, ni imela prisotnih dveh ali več SIRS kriterijev ob sprejemu (2).

Tabela 1: Kriteriji sindroma sistemskega vnetnega odgovora (SIRS).

SIRS kriteriji:
telesna temperatura $> 38^\circ\text{C}$ ali $< 36^\circ\text{C}$,
srčna frekvenca $> 90/\text{min}$,
frekvenca dihanja $> 20/\text{min}$ ali $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$ (4,3 kPa) in
koncentracija levkocitov $> 12.000/\text{mm}^3$ ali $< 4.000/\text{mm}^3$.

Nova definicija sepse oziroma Sepsis-3

Po novi definiciji je sepsa neustrezen odgovor organizma na okužbo, ki povzroči življenje ogrožajoče odpovedovanje organov. Za oceno organske odpovedi uporabljamo točkovnik SOFA (*angl. Sequential Organ Failure Assessment*), ki na podlagi laboratorijskih in kliničnih parametrov kvantitativno ovrednoti stopnjo odpovedovanja organov. Pri zdravih ljudeh znaša izhodiščna vrednost SOFA 0 točk. Ob možni ali potrjeni okužbi in 2 točkah po SOFA točkovniku govorimo o sepsi. Pri bolnikih z znano okvaro organskih sistemov novo poslabšanje organske odpovedi opredelimo, kot dodatno slabšanje stanja glede na osnovno izhodišče pred akutno boleznijo. Smrtnost bolnikov s sepsa in 2 točkama po SOFA točkovniku je približno 10 %, kar je zaskrbljujoče, če vzamemo v obzir, da je smrtnost pri miokardnem infarktu z dvigom ST spojnice (STEMI) 8,1% (3).

Tabela 2: SOFA kriteriji za oceno organske odpovedi.

SOFA kriteriji:					
	število točk				
Organski sistem	0	1	2	3	4
Dihanje					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) ob mehanskem predihavanju	< 100 (26,7) ob mehanskem predihavanju
Koagulacija					
trombociti, x10 ³ /μl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Jetra					
bilirubin, μmol/l	< 20	20 - 32	33 - 101	102 - 204	> 204
Srčno-žilni sistem					
	SAT ≥ 70 mm Hg	SAT < 70 mm Hg	dopamin < 5 ali dobutamin v kateremkoli odmerku ^a	dopamin 5,1 – 15 ali adrenalin ≤ 0,1 ali noradrenalin ≤ 0,1 ^a	dopamin > 15 ali adrenalin > 0,1 ali noradrenalin > 0,1 ^a
Osrednje živčevje					
Glasgowska koma lestvica	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Ledvice					
kreatinin, μmol/l	< 110	110 - 170	171 - 299	300 - 440 ali urinska diureza < 500 ml dnevno	> 440 ali urinska diureza < 200 ml dnevno

SAT – srednji arterijski tlak; ^a odmerki kateholaminov so v μg/kg/min

SOFA točkovnik je nepraktičen za uporabo izven enot za intenzivno nego in terapijo, ker za izvedbo potrebujemo laboratorijske meritve. Poleg tega, SOFA točkovnik ne nudi dinamičnega spremljanja stanja. V ta namen so razvili qSOFA (*angl. quick SOFA*) točkovnik. Pomaga pri prepoznavi bolnikov, ki so bolj ogroženi za hujši potek bolezni oziroma progres okužbe v sepsu. Prednosti qSOFA sta enostavna uporaba in ponovljivost. Vključuje 3 vitalne kazalce:

- motnja zavesti – Glasgowska koma lestvica (GKL): < 15,
- hipotenzija – sistolni tlak: ≤ 100 mm Hg in
- tahipneja – frekvenca dihanja: ≥ 22 /min.

Pri pacientih z možno ali potrjeno okužbo in prisotnostjo vsaj dveh od treh qSOFA kazalcev prepoznamo tiste paciente, ki imajo večje tveganje za hujši potek bolezni. Poudariti moramo, da se namena qSOFA in SOFA povsem razlikujeta. S SOFA ovrednotimo odpovedovanje organov, ki v kontekstu okužbe pomeni sepsu, medtem ko s qSOFA zgolj prepoznamo bolnike, ki so bolj ogroženi za hujši potek bolezni. V klinični praksi to pomeni, da moramo pri pacientu z možno ali potrjeno okužbo, ki ima prisotna vsaj dva od treh qSOFA kazalcev pomisliti, da ima bolnik sepsu in takoj pričeti z vsemi dostopnimi diagnostičnimi in terapevtskimi ukrepi. Negativen seštevek qSOFA kazalcev, ob kliničnih znakih okužbe, sepse ne izključuje (torej pacient ima lahko sepsu in ima manj kot 2 točki po qSOFA točkovniku). Ob kliničnem sumu na sepsu in negativnem presejanju po qSOFA je indiciran pregled po SOFA točkovniku. Delovna skupina opozarja, da qSOFA in SOFA nista mišljeni kot samostojni definiciji sepse. Nova priporočila iz leta 2021 odsvetujejo uporabo qSOFA kot samostojno orodje pri presejanju bolnikov s sumom na sepsu. Ne ovržejo pomena SIRS kriterijev, MEWS (*angl. modified early warning score*) in NEWS (*angl. national early warning score*). Njihovo mesto je predvsem pri dokazovanju okužbe (3,4).

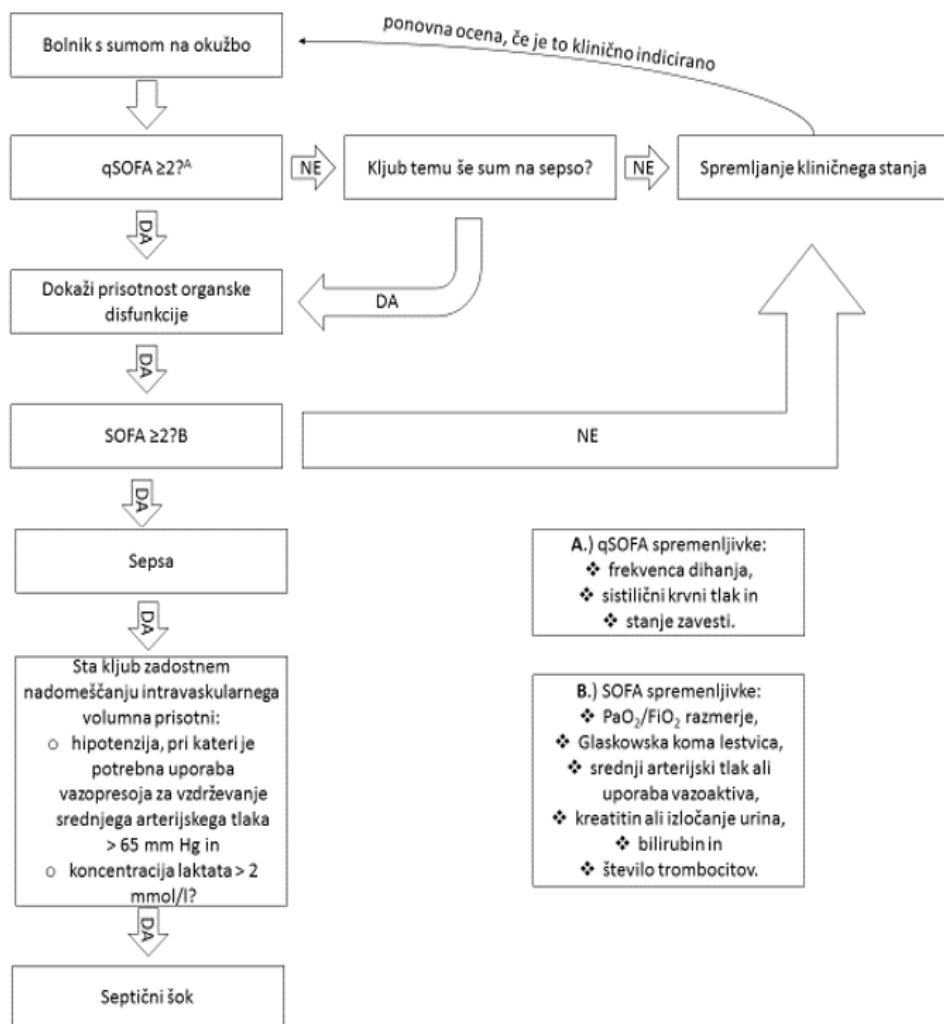
Septični šok po definiciji Sepsis-3

Septični šok je po novem definiran kot podmnožica sepse, kjer so cirkulatorne, metabolne ali celične motnje tako hude, da pride do tako hudih sprememb v delovanju organov, da se bistveno poveča smrtnost. Pri bolnikih, ki imajo hipotenzijo in povišano koncentracijo laktata, ki se ne popravita po nadomeščanju tekočin in potrebujejo vazopresorje, je smrtnost > 40 %. Za postavitev diagnoze septični šok, moramo pri bolniku s sepsu ugotoviti še:

- koncentracijo laktata > 2 mmol/L,
- hipotenzijo kljub ustreznemu nadomeščanju tekočine in
- uporabo vazopresorja za doseganje srednjega arterijskega tlaka > 65 mm Hg.

Algoritem 1 ponazarja praktično uporabo novih smernic (3,4).

Algoritem 1: Algoritem obravnave suma na sepsa ali septični šok po Sepsis-3 smernicah.



Definicija sepse po NICE smernicah

Poleg novih Sepsis-3 smernic, so istega leta izšle tudi nove NICE (*angl. The National Institute for Health and Care Excellence*) smernice, ki so namenjene urgentnim centrom v Angliji. Njihova slabost je, da jih trenutno priznava samo Angleško združenje za urgentno medicino (*angl. Royal College of Emergency Medicine - RCEM*). Zaradi visoke smrtnosti pri sepsi priporočila svetujejo, da pri bolnikih z okužbo in dejavniki tveganja na stanje takoj posumimo. Klinična slika sepse je pogostokrat kompleksna. Predvsem zgodnji potek sepse je lahko zelo zahrbtnen, saj so bolnikove težave lahko sprva zelo nespecifične. Tožijo lahko o utrujenosti, oslabelosti, šibkosti, nezmožnosti hoje itd. Spremljevalci oziroma svojci so ponavadi prvi, ki zaznajo spremembe, zato nam je njihova heteroanamneza v veliko pomoč. Podatek o spremembi vedenja je lahko prvi znak sepse, kar velja predvsem za bolnike, ki sami ne morejo podati zanesljive anamneze.

Smernice opredelijo tudi dejavnike tveganja za razvoj sepse:

- ekstremni starosti (< 1 leto ali > 75 let),
- operativni poseg, poškodba ali drugi invazivni poseg v zadnjih 6 tednih,
- imunska oslabelost zaradi številnih vzrokov (kortikosteroidi/imunomodulatorji, kemoterapija, radioterapija, sladkorna bolezen, intravenozni odvisniki od drog, kaheksija, osrednji venski kateter itd.)

Pri bolniku s sumom ali s potrjeno okužbo smo pozorni na prisotnost dejavnikov za slabši izhod bolezn. Ti so po naraščajoči stopnji tveganja ločeni v tri skupine: zelena, rumena in rdeča. Na podlagi prisotnosti omenjenih dejavnikov so nato indicirani različni diagnostični postopki, prav tako so tudi terapevtski ukrepi odvisni od omenjenih kriterijev in koncentracije serumskega laktata. Tako prisotnost enega rdečega kriterija ob visoki koncentraciji laktata sproži najbolj agresivno diagnostično-terapevtsko obdelavo. Pri pacientih v zeleni skupini pa pri nadaljnji obravnavi zadostuje ukrepanje po klinični presoji. Posebnost sta dve skupini pacientov, in sicer pacienti s sistoličnim krvnim tlakom 91-100 mm Hg, dvema rumenima kriterijema in koncentracijo laktata > 2 mmol/L, ali laboratorijskimi znaki akutne ledvične odpovedi. Ti so zaradi večje ogroženosti uvrščeni v rdečo skupino. Praktično uporabo NICE smernic ponazarja algoritem 2 (5).

Algoritem 2: Obravnava bolnika s sumom na sepsio.



KOPB - kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Prepoznavna okužbe

Postavitev suma na okužbo je prvi korak pri prepoznavi sepse. Okužbe lahko prizadenejo vse organe oziroma organske sisteme. Najpogostejši izvor sepse pa so dihala. Glede na to, kje je izvor okužbe se razlikujejo klinične slike. Z anamnezo in kliničnim pregledom si ustvarimo vtis o najbolj verjetnem žarišču okužbe. Tega z nadaljnji preiskavami potrdimo ali ovzremo. Denimo, pri pacientu z enostranskimi bolečinami v kostovertebralnem kotu, bolečim ledvenim poklepom, mrzlico, vročino, bolečim in prepogostim mokrenjem, bo pielonefritis najbolj verjetna diagnoza. Za potrditev diagnoze opravimo še laboratorijske preiskave krvi in seča ter ustrezne mikrobiološke preiskave. Tabela 3 zajame dva angleška mnemotehnična pripomočka, ki klinika spomnita na najpogostejše izvore okužb (6).

Tabela 3: Mnemotehnično sredstvo LUCAS za določitev žarišča okužbe

Mnemotehnično sredstvo LUCAS (po priimku režiserja filma Vojna zvezd)			
Posamezne komponente mnemotehničnega pripomočka	Organski sistemi	Klinična slika	Diagnostika
L (<i>angl.</i> lungs)	dihala	izkašljevanje gnojavega izmečka, dispneja v mirovanju ali ob manjšem naporu, bolečina v prsih, vročina, mrzlica, avskultatorno slišni poki med vdihom, itd.	osnovne laboratorijske preiskave, mikrobiološke preiskave izmečka, hemokulture, POCUS, RTG p/c, določitev urinskega antigena legionele in pnevmokoka ±.
U (<i>angl.</i> urine)	sečila	boleče in prepogosto mokrenje, bolečina nad sramnico, enostranska bolečina v kostovertebralnem kotu, boleč ledveni poklep, mrzlica, vročina, bruhanje, oslabeledost, recidivantne sinkope itd.	analiza urina, levkocitna esteraza, nitriti, osnovne laboratorijske preiskave, mikrobiološka analiza seča po Sanfordu, hemokulture, POCUS (za izključitev obstrukcije).
C (<i>angl.</i> central nervous system)	osrednje živčevje	motnja zavesti, močan glavobol, vročina, pozitivni meningealni znaki omejena gibljivost vratu, mrzlica, vročina, fotofobija, bruhanje, sprememba vedenja, pikčaste krvavitve po koži, itd.	osnovne laboratorijske preiskave, lumbalna punkcija, mikrobiološka analiza likvorja, hemokulture, CT glave ±.
A (<i>angl.</i> abdomen)	trebuh (kirurški vzroki ali (gastro)enterokolitis)	bolečina v trebuhu (slabša med kašljanjem, tresenjem ali minimalno spremembo položaja telesa), znaki draženja peritoneja, meteorizem, avskultatorno odstotna ali pretirana peristaltika, nereponibilna kila, bruhanje ±, driska ± primesi krvi/sluzi, itd.	osnovne laboratorijske preiskave, hemokulture, POCUS, radiološki UZ trebuha, RTG trebuha, CT trebuha, levkociti v blatu/koprokultura ±.

S (<i>angl.</i> soft tissues and skin)	mehka tkiva in koža (če je prizadeta nad sklepom, lahko septični artritis)	pordela, otekla in palpatorno boleča kožna eflorescenca, glede na benigno klinično sliko neproporcionalno hude bolečine v okončini (<i>angl.</i> pain out of proportion), mrzlica, vročina, itd.	osnovne laboratorijske preiskave, hemokulture, mikrobiološka analiza brisa, POCUS (za diagnostiko celulitisa/abscesa), urgentna kirurška konzultacija/ MRI okončine (nekrotizirajoči fasciitis).
---	--	---	--

POCUS – obstojni ultrazvok (*angl.* point of care ultrasound); CT – računalniška tomografija; MRI – magnetna resonanca.

Obravnavava

Obravnavava je odvisna od ogroženosti pacienta za hujši potek bolezni (smrt ali hospitalizacija na oddelku intenzivne terapije več kot 3 dni). Bolj kot je ogrožen, bolj moramo biti agresivni pri začetni obravnavi. Osnova zdravljenja je intravenozno nadomeščanje tekočin, antibiotično zdravljenje, nadzor in podpora vitalnih funkcij. Cilji terapevtskih intervencij so čimprejšnja prekinitev začaranega kroga odpovedovanja organov, saj je to povezano z boljšim izhodom zdravljenja. Pri septičnem šoku mora pacient v prvi uri obravnave prejeti kristaloide in primerno izkustveno antibiotično terapijo po odvzemu kužnin. Omenjena ukrepa dokazano zmanjšata smrtnost. Pri bolnikih s sepsjo je terapevtsko okno širše, kajti terapijo uvedemo po postavitvi klinične diagnoze. Kljub temu, SSC (*angl.* *Surviving Sepsis Campaign*) smernice priporočajo, da bolnikom s sepsjo prav tako intravensko nadomeščamo tekočino s kristaloidi. Prvi odmerek izkustveno izbranega antibiotika naj prejmejo po odvzemu kužnin. Vse to je potrebno narediti znotraj prvih treh ur od takrat, ko smo postavili sum na sepsjo.

Z intravenoznim nadomeščanjem tekočin prispevamo k izboljššanemu delovanju kardiovaskularnega sistema. V zadnjih letih vedno bolj velja trditev, da splošna pravila ne veljajo za vse bolnike v enaki meri, saj se bolniki med seboj zelo razlikujejo, zato je pomembno, da terapijo prilagodimo posameznemu bolniku. Obstojni ultrazvok srca, pljuč in spodnje vene kave, sprememba pulznega vala med dihanjem ob invazivnem merjenju krvnega tlaka pri relaksiranem in mehanično ventiliranem bolniku in merjenje izdihanega ogljikovega dioksida pri relaksiranem in mehanično ventiliranem bolniku po izvedbi pasivnega dviga nog nam pomagajo identificirati skupino bolnikov, kjer bo tekočinski bolus dvignil minutni volumen srca. Tri velike raziskave so potrdile superiornost individualnega prilagajanja zdravljenja bolniku, kar pomeni, da se zdravniki ne držijo strogo predpisanega protokola, ampak se predvsem pri nadomeščanju tekočin odločajo glede na odgovor bolnika na že prejeta tekočina. Kljub temu, SSC smernice priporočajo bolus uravnoteženih kristaloidov v dozi 30 ml na kilogram telesne v prvih treh urah pri sepsi in v prvi uri pri septičnem šoku. Koloidne raztopine so zaradi poslabšanja ledvičnega delovanja kontraindicirane pri bolnikih s sumom na sepsjo. Če je bolnik še tekočinsko odziven in ima dokazano hipoalbuminemijo, je smotno dodati infuzijo humanih albuminov (7).

Apliciranje prve doze izkustveno pravilno izbranega antibiotika, po odvzemu kužnin, v prvi uri pri septičnem šoku in v prvih treh urah pri sepsi je eden izmed ključnih terapevtskih postopkov pri obravnavi bolnikov s sepsjo oziroma septičnim šokom. Poleg nadomeščanja tekočin in antibiotičnega zdravljenja je zelo pomembna tudi odstranitev izvora okužbe, če je le-to prisotno. S tem prispevamo k boljšem izhodu zdravljenja. Po slovenskih priporočilih so v tabeli 4 našete najpogostejše okužbe, ki lahko vodijo v sepsjo in antibiotiki, ki jih izkustveno izberemo za intravenozno zdravljenje. Naštevaje vseh alternativ in izjem presega okvir tega poglavja (8).

Tabela 4: Izkustveno zdravljenje sepse glede na vir okužbe (14)

Vir okužbe	Antibiotik	Odmerjanje
pljuča	amoksicilin s klavulansko kislino ali cefotaksim ali ceftriakson + azitromicin ali moksifloksacin ali levofloksacin	1,2 g/ 6 ur iv 2 g/ 6 ur iv 2 g/ 12 ur iv 1000 mg iv 1.dan, nato 500 mg/24 ur iv 400 mg/ 24 ur iv 500 mg/ 12 ur iv
osrednje živčevje	ceftriakson ali cefotaksim +/- ampicilin*	2 g/ 12 ur iv 2 g/ 4 ure iv 2 g/ 4 ure iv
sečila (pielonefritis)	gentamicin +/- ampicilin**	5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže na 24 ur iv 2 g/ 6 ur iv
trebuh	amoksicilin s klavulansko kislino ali ampicilin/sulbaktam ali gentamicin + metronidazol ali piperacilin/tazobaktam***	1,2 g/ 6 ur iv 3 g/ 8 ur iv 5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže na 24 ur iv 500 mg/ 8 ur iv 4,5 g/ 6 ur iv
koža in podkožje ● celulitis ● nekrotizirajoči fasciitis (tip 1, Fourniejeva gangrena) ● nekrotizirajoči fasciitis (tip 2)	flukloksacilin ampicilin/sulbaktam + gentamicin + klindamicin cefotaksim ali ceftriakson + klindamicin	2 g/ 6 ur iv 3 g/ 6 ur iv 5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže na 24 ur iv 900 mg/ 8 ur iv 2 g / 6 ur iv 2 g / 12 ur iv 900 mg / 8 ur iv
neznan	amoksicilin s klavulansko kislino ali ampicilin/sulbaktam + gentamicin	1,2 g/ 6 ur iv 3 g/ 8 ur iv 5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže iv

*ob sumu na okužbo z *Listerio monocytogenes* (starost > 50 let, nosečnice, oslABLJENA imunost)

** ob možni okužbi z enterokoki (prisotnost urinskega katetra, predhodno zdravljenje s cefalosporini, predhodna hospitalizacija, posegi)

*** predhodna hospitalizacija, antibiotično zdravljenje v zadnjih treh mesecih, imunska oslabelost
Če gre za hudo imunsko oslabiljenega bolnika, je glede uvedbe izkustvenega protimikrobnega zdravljenja nujno potrebno konzultirati infektologa.

Če ob potrjeni sepsi ali septičnem šoku v treh do štirih urah z dodajanjem kisika, nadomeščanjem tekočin in aplikacijo antibiotikov nismo dosegli kliničnega izboljšanja, znižanja serumske koncentracije laktata za vsaj deset odstotkov ali če gre za fulminantni potek bolezni, moramo razmisliti o poostrenem nadzoru in dodatni podpori vitalnih funkcij. S temi ukrepi lahko pričnemo že v urgentnih centrih, smiselna pa je premestitev na oddelek intenzivne terapije najkasneje v 6 urah. Poostren nadzor in podpora vitalnih funkcij vključuje:

- invazivno ali ne invazivno podpiranje dihanja,
- invazivno merjenje krvnega tlaka,
- merjenje urnih diurez,
- vstavev osrednjega venskega kanala
- hemodializo ob ustreznih indikacijah,
- farmakološko in/ali mehansko hlajenje ob telesni temperaturi $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$,
- hemodinamsko podporo z vazopresorji (v prvi vrsti noradrenalin) in
- uvedbo 200 mg hidrokortizona dnevno v kontinuirani infuziji ob dozi vazopresorja $\geq 0,25$ $\mu\text{g/kg}$ telesne teže/min vsaj 4 ure po pričetku vazopresorne podpore.

Posebno pozornost si zaslužita dve skupini bolnikov. Pacienti s potrjeno febrilno nevtropenijo, kar je definirano kot enkratno izmerjena telesna temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ali telesna temperatura nad $38,0^{\circ}\text{C}$, ki traja vsaj 1 uro, in sočasna nevtropenija ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ nevtrofilnih granulocitov). V tej skupini bolnikov moramo, kljub temu, da še ni odpovedovanja organov, ukrepati hitro. V prvi uri moramo odvzeti kužnine, pričeti z nadomeščanjem tekočine in začeti z intravenoznim zdravljenjem z antibiotiki. Druga takšna skupina so bolniki s pridruženimi kroničnimi boleznimi, ki dolgotrajno prejemajo nizke peroralne odmerke glukokortikoide. Čeprav pacienti prejemajo nizke odmerke peroralnih glukokortikoidov, imajo lahko ob okužbi znake odpovedi nadledvičnice. V tem primeru moramo čim prej pričeti nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom. Pri bolnikih s febrilno nevtropenijo, kronično glukokortikoidno terapijo ali po transplantaciji solidnih organov ali hematopoetskih celic je indicirana zgodnja infektološka konzultacija (9,10,11).

Slika 1: Nastavitev osrednjega venskega katetra.



Uporaba serumskega laktata

Zvečana koncentracija laktata je lahko posledica številnih fizioloških in patofizioloških procesov, lahko je tudi posledica celične poškodbe. Pri septičnem šoku je koncentracija sorazmerna z resnostjo bolezni in napoveduje smrtnost. Tudi padec koncentracije laktata po terapevtskih ukrepih je povezan z boljšim izhodom zdravljenja. Spremljanje nivoja laktata nam pomaga spremljati bolnikov odziv na zdravljenje. Ker sta arterijska in venska vrednost približno enaki, za merjenje nivoja laktata zadostuje venska kri. Koncentracija laktata je lahko povišana tudi, ko je sistemski krvni tlak še normalen, je pa že zmanjšana prekrvavitve v posameznih delih telesa. Hiperlaktatemija ni značilna samo za sepso in septični šok, vendar je prisotna tudi pri drugih težje potekajočih obolenjih. Leta 2019 je študija ANDROMEDA SHOCK dokazala enako umrljivost pri serijskem spremljanju serumskega laktata ali serijskem spremljanju kapilarnega povratka (12, 13).

Napotitev

Bolnike v septičnem šoku zdravimo na oddelkih za intenzivno terapijo. Za bolnike s sepso je zaželen hospitalizacija na oddelkih z razširjenimi zmožnostmi spremljanja vitalnih funkcij. Delež bolnikov s sepso bo zaradi potrebe po boljšem nadzoru in intenzivnejšem zdravljenju sprejet na različnih oddelkih za intenzivno terapijo. Paciente z okužbami, ki ne izpolnjujejo kriterijev za sepso in jih ne moremo odpustiti v domačo oskrbo, zdravimo na običajnih oddelkih. V domačo oskrbo gredo lahko bolniki, ki nimajo kontraindikacij. Te so (9,12):

- polimorbidnost,
- ekstremi starosti,
- neurejeno socialno okolje,
- močne bolečine kljub zadostni analgeziji,
- nezmožnost zadostne hidracije in prehranjevanja,
- rezistentno bruhanje, kjer ni možna peroralna terapija,
- nezmožnost kontrole ob morebitnem poslabšanju stanja.

Reference

1. Nevier R, Geraldine F. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentations, diagnosis, and prognosis. Up To Date. 2016 Oktober.
2. Vincent JL, Martin GS et Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical Care*. 2016 Julij 17;20(1):210.
3. Mervyn S, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016 Februar 23;315(8):801-10.
4. Antonelli M, DeBacker D, Dorman T et al. Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3 [Internet]. *Surviving Sepsis Campaign*. 2016 Marec. Dostopno na: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC-Statements-Sepsis-Definition-s-3-2016.pdf>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. 2016 Julij. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
6. Berg C, Orman R. Sepsis Recognition Pathway: Recognition and Treatment. *Emergency Medicine Reviews and Perspectives*. 2015 Avgust. Dostopno na: <https://www.emrap.org/episode/august2015/sepsisdecision>.

7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2021. *Critical Care Medicine*. 2021 November;47(11):1181-1247.
8. Nickson C. Sepsis Definitions and Diagnosis. *Life in the Fastlane*. 2016 Februar. Dostopno na: <http://lifeinthefastlane.com/ccs/sepsis-definitions/>.
9. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2010.
10. Bentezer P, Griesdale DE, Boyd, et al. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond To a Bolus of Intravenous Fluids? *Journal of the American Medical Association*. 2016 September 27;316(12):1298-309.
11. Čižman M, Beović Bojana. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Tiskarna Povše. Ljubljana; marec 2013.
12. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. New York, NY: McGraw-Hill; 2011
13. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate levels on 28-Day Mortality Among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2019 Februar;19;321(7):654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071.
14. Dosegljivo na: <https://www.quibaguide.com/?culture=en>

Okužbe spodnjih dihal

Avtor: **Neža Repar**¹, dr. med.

1) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Milica Lukič**², dr. med., spec. infektologije in intenzivne medicine

2) Enota intenzivne terapije, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

Najpogostejši okužbi spodnjih dihal sta akutni virusni bronhitis in bakterijska pljučnica. Pomembno je prepoznavanje obeh stanj, saj je bronhitis samoomejujoča bolezen, ki ne zahteva specifičnega zdravljenja, medtem ko moramo pljučnico zdraviti z ustreznimi antibiotiki in po potrebi bolnika sprejeti v bolnišnico. Pri postavitvi diagnoze je ključna klinična slika, v nejasnih primerih pa si pomagamo z določitvijo kazalnikov vnetja in rentgenskim slikanjem. Za oceno resnosti bolezni in s tem povezanega razmisleka o hospitalizaciji uporabljamo kriterij C(U)RB-65. Zunajbolnišnično pljučnico ambulantno zdravimo z izkustvenim antibiotikom, v primeru neodzivnosti na izbrano terapijo ali huje potekajoče bolezni pa je potrebna mikrobiološka diagnostika in napotitev v bolnišnico. Rentgensko slikanje nam je v pomoč pri nejasni diagnozi, oceni zapletov in sledenju bolezni. Ob hujšem poteku bolezni ali slabem odzivu na protimikrobno zdravljenje je treba razmisliti o ustreznosti terapije ter o možnosti zapletov kot sta pljučni absces ali empiem.

Uvod

Okužbe spodnjih dihal ostajajo med vodilnimi vzroki smrti zaradi nalezljivih bolezni v razvitem svetu. Pojavljajo se v vseh starostnih skupinah, najbolj ogroženi pa so otroci, mlajši od 5 let in starostniki. Mikrobi v spodnja dihal zaidejo z aspiracijo mikrobov flore zgornjih dihal, z vdihavanjem aerosolnih delcev, ki vsebujejo mikroorganizme ali hematogeno, klinična slika pa je odvisna od povzročitelja, razširjenosti vnetja in imunskega stanja gostitelja. Med okužbe spodnjih dihal uvrščamo traheitis, akutni bronhitis in bronhiolitis, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni zaradi okužbe, pljučnico, pljučni absces in empiem. V prispevku se bomo osredotočili predvsem na obravnavo bolnika z akutnim bronhitisom in pljučnico.

Bronhitis

Akutni bronhitis je vnetje endotelija bronhov, ki ga povzročajo virusi ali bakterije in se najpogosteje kaže s kašljem. Bolniki navajajo tudi glavobol, bolečine v žrelu in mišicah, utrujenost in pekočo bolečino za prsnico, pri pregledu pa pogosto ugotovimo pordelo žrelo, izcedek iz nosu in lokalno povečane bezgavke. Pri polovici bolnikov se pojavi gnojen izmeček (1, 2). V kliničnem statusu izstopajo ekspiratorni piski in hropci, ob vročini ali dehidraciji pa je lahko prisotna tudi tahikardija (1, 2, 9). Povzročitelji akutnega bronhitisa so največkrat virusi, med katerimi so najpogostejši virusi influence A in B, parainfluence, koronavirusi, rinovirusi, adenovirusi, RSV in humani metapneumovirusi. Bakterijski bronhitis so precej redkejši, med bakterijske povzročitelje pa

spadajo *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* in *Bordetella pertussis*, na katero je potrebno pomisliti predvsem ob pozitivni epidemiološki anamnezi in pri otrocih – po podatkih NIJZ za leto 2017 je bilo v Sloveniji prijavljenih kar 214 primerov oslovskega kašlja (7,9).

Diagnoza bronhitisa je klinična; laboratorijska in radiološka diagnostika sta nam v pomoč predvsem pri izključevanju pljučnice: pri pacientih, pri katerih je vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) pod 50 mg/l, so brez vročine in dispneje, lahko pljučnico z veliko gotovostjo izključimo in se tako izognemo nepotrebemu predpisovanju antibiotične terapije in rentgenskemu (RTG) slikanju (8). Pri nejasnem poteku bolezni odvezamo kri za kompletno krvno sliko in določitev kazalnikov vnetja – pri akutnem bronhitisu v izvidih ne najdemo večjih odstopanj od normale.

Specifičnih RTG znakov za bronhitis ni, izvid je v večini normalen, lahko pa so prisotni znaki zadebeljenih bronhialnih sten. Pomembno je, da se za RTG slikanje pljuč odločimo, kadar sumimo oziroma ne moremo drugače izključiti pljučnice – glede na klinične smernice ACCP (American College of Chest Physicians) je RTG slikanje prsnega koša indicirano ob frekveni srca > 100 utripov/min, frekveni dihanja > 24/min, telesni temperaturi > 38°C in znakih fremitusa ali egofonije, ali v primeru več kot 3 tedne trajajočega kašlja (1,9). Izjema so bolniki, starejši od 75 let, pri katerih je lahko klinična slika pljučnice slabše izražena. (2). RTG je potrebno vedno opraviti tudi pri hudo imunsko oslabljenih bolnikih.

Bronhitis je samoomejujoča bolezen, ki ne potrebuje specifičnega zdravljenja. Svetujemo počitek in zadostno hidracijo ter po potrebi analgetično in antipiretično terapijo. V primeru kašlja se po potrebi lahko predpišejo antitusiki ali ekspektoransi, ki pa nimajo vpliva na trajanje bolezni ali prognozo. Uporaba beta-2 agonistov je svetovana le ob izraženi obstruktivni simptomatiki ali pri bolnikih z znano obstruktivno pljučno boleznijo. Rutinska uporaba se ob akutnem bronhitisu odsvetuje (2).

Pljučnica

Pljučnica je vnetje pljučnega parenhima, ki ga najpogosteje povzročajo bakterije in virusi (3, 4). Pljučnice glede na mesto nastanka razdelimo na doma pridobljene oziroma zunajbolnišnične pljučnice (ZBP) ter bolnišnične pljučnice (le te vključujejo tudi z mehanskim predihavanjem povezane pljučnice).

Pristop k bolniku z zunajbolnišnično pljučnico

Povzročitelji

Glede na povzročitelje in klinično sliko lahko ZBP razdelimo na tipične in atipične pljučnice. Najpogostejši povzročitelj klasičnih bakterijskih pljučnic je bakterija *Streptococcus pneumoniae*. Večino ostalih tipičnih pljučnic povzročajo bakterije *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* in aerobne, po Gramu negativne bakterije, ki so pogostejši povzročitelji pri kroničnih bolnikih. Atipične pljučnice povzročajo *Legionella* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, rikecije, virusi (virusa influence A in B, virus SARS-CoV-2, rinovirusi, parainfluenza, adenovirusi, RSV, humani metapneumovirus) in glive (*Pneumocystis jirovecii*). Pri oceni povzročitelja pljučnic si lahko zelo pomagamo z epidemiološko anamnezo. Pri oskrbovancih DSO so tako najpogostejši povzročitelji pnevmokok, enterobakterije, *H. influenzae*, *S. aureus*, pri osebah s tveganjem za aspiracijsko pljučnico pa tudi anaerobne bakterije. Pri osebah, ki so v stiku s pticami, moramo pomisliti na okužbo s *Chlamydia psittaci*, pri izpostavljenosti zajcem pa na okužbo s *Francisella tularensis*. Če se je pljučnica razvila po nedavnem bivanju v hotelih, zdraviliščih ali

bolnišnici, je treba pomisliti na možnost okužbe z legionelo. Pri osebah, odvisnih od alkohola, so najpogostejši povzročitelji pnevmokok, *Klebsiella pneumoniae* in anaerobne bakterije, pri intravenskih uživalcih drog pa so poleg anaerobnih bakterij in pnevmokoka med verjetnejšimi povzročitelji še *S. aureus* in *Mycobacterium tuberculosis* (13).

Klinična slika

Klinična slika se lahko precej razlikuje glede na povzročitelja okužbe. Za tipično pljučnico je značilen nenaden začetek bolezni z mrzlico, visoko vročino in splošno prizadetostjo. Produktiven kašelj se pojavi zgodaj v poteku, izmeček je gnojen, lahko pa tudi rožnat s sledovi krvi. Prisotna je lahko tahipneja, gibljivost prsnega koša pri dihanju zaostaja. Pri avskultaciji lahko ugotovimo bronhialno dihanje in pozne inspiracijske pike. Atipična pljučnica sprva poteka s splošnimi simptomi kot so glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, splošna prizadetost, lahko so prisotni tudi znaki prizadetosti zgornjih dihal. Kašelj se pojavi šele nekaj dni po začetku bolezni, je suh in dražeč ter se postopno stopnjuje (13).

Diagnostika in etiološka opredelitev pljučnice

Diferencialna diagnoza

Simptomi kot so kašelj, težko dihanje, plevritična bolečina in piskanje, so skupni različnim stanjem, ne le pljučnicam. V diferencialni diagnozi pri obravnavi bolnika s težavami s strani dihal moramo imeti v mislih, da gre lahko tudi za poslabšanje srčnega popuščanja, kronično obstruktivno pljučno bolezen, astmo ali pljučno trombembolijo (17).

Telesni pregled in laboratorijske preiskave

Pri telesnem pregledu je pomembno, da ocenimo frekvenco dihanja in nasičenost hemoglobina s kisikom s pulznim oksimetrom, frekvenco srca, krvni tlak in telesno temperaturo.

Od laboratorijskih preiskav krvi opravimo preiskave vnetnih pokazateljev (CRP, celotno krvno sliko), krvni sladkor in biokemijske preiskave za oceno delovanja ledvic in jeter. Če je nasičenost hemoglobina s kisikom pod 92 % in/ali je frekvenca dihanja nad 20/min, je priporočljivo opraviti plinsko analizo arterijske krvi (17).

Pri bolnikih, ki so bolni več kot 24 ur in imajo vsaj enega od naslednjih znakov: težko dihanje, pospešeno dihanje, nenormalen avskultatorni izvid, frekvenca srca > 100/min in vročina, ki traja več kot 4 dni, je verjetnost za pljučnico ob vrednostih CRP pod 20 mg/l majhna, medtem kot je ob vrednostih CRP nad 100 mg/l velika (17).

Slikovna diagnostika

Na pljučnico pomislimo ob značilni klinični sliki in nenormalnim avskultacijskim izvidom nad pljuči. Klinični sum na pljučnico potrdimo z rentgenskim slikanjem. Ob jasni klinični diagnozi RTG slikanje pljuč ni vedno potrebno, ga je pa treba opraviti v primerih, ko diagnoza pljučnice ni prepričljiva ali pa gre za hudo imunsko oslabiljenega bolnika. Slikovna diagnostika je indicirana tudi v primerih, ko začetnemu zdravljenju ne sledi izboljšanje simptomov ali ko sumimo na pridruženo pljučno patologijo (kot je npr. pljučni rak) (10).

Mikrobiološka diagnostika

Mikrobiološka diagnostika na primarnem nivoju ni potrebna, v primeru neodzivnosti na zdravljenje pa opravimo barvanje razmaza izmečka po Gramu in kultivacijo izmečka na patogene (17). Pri bolnikih s srednje težko ali težko pljučnico, ki potrebujejo nadaljnjo obravnavo oziroma hospitalizacijo, pridejo v poštev naslednje mikrobiološke preiskave:

- Hemokulture: Odvzamemo 2 vzorca za aerobno in anaerobno kultivacijo v razmaku 15-30 minut.
- Izmeček: Razmaz, obarvan po Gramu in kultivacija izmečka s testiranjem občutljivosti kultiviranih bakterij na posamezne antibiotike.
- Induciran izmeček: le-tega uporabljamo le v posebnih okoliščinah, ko sumimo na okužbo z *M. tuberculosis* ali *P. jirovecii*.
- Dokaz antigena v kužnini: Kadar sumimo na okužbo z legionelami, odvzamemo urin, kjer ugotovljamo prisotnost antigena bakterije *L. pneumophilla*. V urinu lahko dokažemo tudi pnevmokokni antigen.
- V času večje pojavnosti gripe pa lahko naredimo bris nosno-žrelnega prostora za ugotavljanje prisotnosti virusov influence (13).
- Molekularne preiskave: Z molekularnimi preiskavami (test verižne reakcije s polimerazo) lahko povzročitelje dokazujemo v različnih kužninah, najpogosteje v brisu nosno-žrelnega prostora in vzorcu bronhoalveolarne lavaže.

OPREDELITEV RESNOSTI PLJUČNICE: C(U)RB-65 kriteriji

Novo nastala zmedenost

Vrednost sečnine > 17 mmol/l

Frekvenca dihanja > 30 vdihov/min

Krvni tlak: sistolni < 90 mmHg ali diastolni < 60 mmHg

Starost nad 65 let

Vsak od naštetih parametrov je vreden 1 točko. Pri bolnikih, ki prejmejo 0 ali 1 točko, je stopnja ogroženosti majhna in jih lahko zdravimo ambulantno. Pri vseh, ki zberejo 2 ali več točki, je potreben razmislek o morebitni hospitalizaciji, pri bolnikih z vsoto 3 pa razmišljamo o sprejemu v EIT (11). Na presojo glede potrebe po hospitalizaciji pa pomembno vplivajo tudi poslabšanje morebitnih kroničnih bolezni, znaki sočasne prizadetosti ostalih organov, prisotnost hipoksemije, zmožnost uživanja peroralnega antibiotičnega zdravljenja in ustreznost nadzora v domačem okolju (12).

Zdravljenje

Zdravilo izbora za ambulantno zdravljenje doma pridobljene pljučnice (CURB-56 0 ali 1) je amoksicilin 500 – 1000 mg/8 ur p.o. ali penicilin 1,5 MIE**/6 ur p.o. 5 dni. Kot zdravilo druge možnosti lahko izberemo klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. 7 dni ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o. 3 dni ali doksiciklin 100 mg/12 ur p.o. 7 dni. Več kot 5 dnevno zdravljenje je potrebno pri bolnikih, ki se jim stanje ne izboljša v skladu s pričakovanji po treh dneh in v primeru zapletov (17).

Pljučnico pri bolniku, ki glede na točkovnik CURB-65 dobi 1 ali 2 točki, zdravimo z amoksicilinom 1000 mg/8h p.o. ali penicilinom 2-4 MIE/i.v., ki mu lahko dodamo enega od naslednjih antibiotikov: klaritromicin 500 mg/24 h p.o. ali azitromicin 500 mg/24 h p.o. Zdravila druge možnosti so doksiciklin 100 mg/12h p.o., levofloksacin 500 mg/12h p.o. ali moksifloksacin 400 mg/24 h p.o.

V primeru 3 ali več točk glede na CURB-65 uporabimo amoksicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8h i.v. in po potrebi dodamo klaritromicin 500 mg/24 h p.o. ali azitromicin 500 mg/24 h p.o./i.v. (17).

Glede na Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih lahko pljučnico pri bolniku s pridruženimi boleznimi zdravimo z amoksisicilinom in klavulansko kislino, in sicer v odmerku 875/125 mg/12h ali *2000/125 mg/12h p.o. 7 dni ali cefuroksimom 750 - 1000 mg /12h p.o. (15).

*Za višje odmerke se odločimo, če obstajajo nevarnostni dejavniki za odporne pnevmokoke, kot so: starost < 2 let ali > 65 let, betalaktamski antibiotiki v zadnjih 3 mesecih, alkoholizem, pridružene kronične bolezni, imunosupresivna osnovna bolezen ali zdravljenje, stik z otrokom, ki je v vrtcu, ekstremna debelost (15).

**MIE –milijon enot

Pri bolnikih s pridruženo strukturno boleznijo pljuč (npr. bronhiektazije), z napredovalo KOPB, ki zahteva zdravljenje z glukokortikoidi ali pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z antibiotiki, moramo pomisliti tudi na možnost okužbe s *P. Aeruginosa*. Pri hudo imunsko oslabljenih bolnikih (to so bolniki z nedavno nevtropenijo < 0,5 x 10⁹ nevtrofilcev/l več kot 10 dni, stanjem po presaditvi krvnematičnih celic – prvih 6 mesecev po presaditvi ali več, če je v tem obdobju prišlo do zavrnitve ali zapletov, bolniki po dolgotrajni rabi glukokortikoidov v odmerku ≥ 0,3 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta > 3 tedne, bolniki, zdravljeni z drugimi zdravili, ki zavirajo T – celični odziv (ciklosporin, zaviralci TNF α , specifična monoklonska protitelesa ali nukleozidni analogi v zadnjih 90-ih dneh) ali bolniki s prirojeno ali pridobljeno hudo imunsko pomanjkljivostjo, bolnikih s HIV-om ali AIDS-om) je možna okužba z oportunističnimi bakterijami, zato potrebujejo mikrobiološko diagnostiko in pogosto tudi bolnišnično zdravljenje. V takih primerih je nujno potrebna konzultacija z infektologom.

Pristop k oskrbovancu DSO s sumom na pljučnico

Bolnike, s katerimi se srečujemo v okoljih kot so domovi za starejše, označuje visoka starost, s tem pa ponavadi povezana polimorbidnost s številnimi pridruženimi boleznimi, neznačilna in praviloma težja klinična slika, obenem pa tudi odpornejši povzročitelji. Etiološka opredelitev pljučnic je težka, najbolj pogoste so okužbe s *S. pneumoniae*, *H. influenzae* in enterobakterijami, pogost je tudi *S. Aureus*. V klinični sliki prevladuje poslabšanje kroničnih bolezni, zmedenost, med tem ko so mrzlica, vročina, glavobol in kašelj redkejši znaki.

Kriteriji za hospitalizacijo so izpolnjeni, če ugotovimo 2 ali več od naštetih parametrov: saturacija < 90%, sistolični krvni tlak < 90 mmHg, frekvenca dihanja > 30/min, potreba po kisiku > 3 L/min, poslabšanje osnovnih bolezni. Pogojno se o hospitalizaciji odločamo tudi kadar v DSO ni optimalnih pogojev za zdravljenje, predvsem kadar ni na voljo ustreznih diagnostičnih testov, ustreznih zdravil ali ustrezne oblike zdravila, možnosti ustreznega spremljanja bolnika ali možnosti izolacije, kadar je le-ta potrebna. Ob zgoraj navedenih kriterijih pa je pomembno oceniti pričakovano korist bolnišničnega zdravljenja za bolnika ter njegovo željo po bolnišničnem zdravljenju, v kolikor le-to izrazi (14, 16).

Zapleti

Ob neuspehu zdravljenja, torej pri bolnikih, ki so prejeli antibiotično zdravljenje, vendar klinična slika stagnira, oziroma se poslabšuje, moramo pomisliti na razvoj zapletov, kot so plevralni izliv ali empiem, pljučni absces ali metastatske okužbe pri bolnikih z bakteriemijo.

Pljučni absces, ki je sicer redek zaplet, je povezan predvsem z aspiracijo (alkoholiki, psihoorganska spremenjenost) ali redkejšimi povzročitelji (anaerobi, *S. aureus*, *S.pyogenes*, po Gramu negativni bacili).

Ob sumu na empiem je nujna diagnostična plevralna punkcija, saj je za uspešno zdravljenje empiema nujna plevralna drenaža (15).

Vse bolnike s sumom na sepso obravnavamo po priporočilih za obravnavo sepse.

Zaključek

Okužbe dihal ostajajo med pomembnejšimi razlogi za obisk bolnikov v urgentni ambulanti, zato sta ustrezna prepoznavna in obravnava stanj ključni. Čeprav večino okužb spodnjih dihal zdravimo ambulantno, je pozornost potrebno nameniti kliničnim simptomom in znakom, ki nakazujejo težji potek bolezni in s tem zahtevajo hospitalizacijo ali okoliščinam, v katerih je možnost zapletov večja.

Reference

1. Singh A, Avula A, Zahn E. Acute Bronchitis. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Citirano 20.6.2022] Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>
2. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 2016; 94 (7): 560-565.
3. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 93.
4. Franquet T. Imaging of pneumonia: Trends and algorithms. *Eur Respir J*. 2001; 18: 196-208
5. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS *et al*. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7 (25)
6. Ramirez AJ. Overview of community-acquired pneumonia in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Citirano 20.6.2022] Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=pneumonia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
7. NIJZ: Oslovski kašelj [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; maj 2022. [Citirano dne 20.6.2022] Dostopno na: <https://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z-nalezljiv-e-bolezni-po-skupinah>
8. Held U, Steurer-Stey C, Huber F, Dallafior S, Steurer J. Diagnostic aid to rule out pneumonia in adults with cough and feeling of fever. A validation study in the primary care setting. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 355.
9. Logar M, Kmet-Lunaček N. Akutni bronhitis. In: Tomažič J, Strle F, Weiss D, Poklač A, Seme K, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. P. 264-265
10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64: iii1
11. Harrison F. R., Ouyang H. Fever and the Rational Use of Antimicrobials in the Emergency Department, *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2013; 31, (4): 945-968
12. Stamm DR, Katta S, Stankewicz HA. Nursing Home Acquired Pneumonia. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Citirano dne 20.6.2022] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537355/>
13. Lejko-Zupanc T, Pokorn M. Pljučnica. In: Tomažič J, Strle F, Weiss D, Poklač A, Seme K, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 272-278.

14. Kecelj, P. Zunanjbolnišnična pljučnica – pogled ambulantnega pulmologa. V: 3. mednarodni simpozij o tuberkulozi in respiratornih okužbah; 22. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 23. in 24. marec 2017; Golnik, Slovenija, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; 2017. p. 12-15
15. Mušič, E. Priporočila za obravnavo zunanjbolnišnične pljučnice odraslih. Zdrav Vestn. 2010, 79 (3): 245-164
16. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009; 64: iii 4-iii 17
17. Videčnik J, Pečavar B, Theuerschuh AB. Obravnavo bolnika z okužbo spodnjih dihal. In: Infektološki simpozij: Obravnavo odraslih bolnikov z infekcijskimi boleznimi v urgentnih in primarnih ambulantah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za Infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, 2019

Gripa

Avtor: **Staša Seljak¹**, dr. med.

1) Urgentni center, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

Recenzent: **Milica Lukič²**, dr. med.

2) Infekcijska klinika Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Gripa je akutna vročinska bolezen dihal, ki se širi s človeka na človeka. Na severni polobli se pojavlja v zimskih mesecih in ogroža vse prebivalstvo, še posebno starejše ljudi, bolnike s kroničnimi srčnimi, pljučnimi, presnovnimi in drugimi boleznimi in majhne otroke.

Znani so trije virusi, ki povzročajo gripo: virus influence A, B in C. Virus influence A povzroča epidemije in pandemije, virus influence B povzroča običajno omejene izbruhe npr. v šolah, vrtcih. Virus influence C okuži posameznike in ne povzroča epidemij (1,11).

Epidemiologija

Gripa se v zmernem klimatskem pasu pojavlja izključno v zimskih mesecih (od novembra do aprila). Največjo obolevnost beležimo med otroki, največjo umrljivost med starostniki. Virus se prenaša z kužnimi kapljicami in preko površin, ki so onesnažene z izločki dihal obolelega z gripo. Kužne kapljice nastanejo ob kihanju, kašljanju in glasnem govorjenju.

Prepotujejo razdaljo največ do enega metra, zato je za prenos virusa influence potreben tesnejši stik z obolelim, običajno v zaprtem prostoru. Na površinah lahko virus influence preživi več ur. Če se onesnaženih površin dotaknemo s prsti, lahko virus influence zanesemo na sluznice nosu in ust in se okužimo (1).

Virus oboleli širi že 24 - 48 ur pred začetkom simptomov in nato še 6 - 7 dni. Pri otrocih in imunsko oslabeledih bolnikih je izločanje virusa praviloma daljše (3).

Osebe, ki imajo povečano tveganje za zaplete so otroci mlajši od 2 leti, starejši od 65 let, kronični pljučni bolniki (astma, KOPB), osebe s kroničnimi boleznimi, imunsko oslabeledi bolniki in nosečnice (4).

Simptomi in znaki

Približno 1-3 dni po okužbi se pojavijo bolezenski simptomi in znaki: mrazenje, izčrpanost, visoka temperatura, glavobol, bolečine v mišicah in kosteh, dražeč občutek v žrelu in suh kašelj. Razen kašlja, ki lahko traja več tednov, znaki ponavadi izginejo v dveh do sedmih dneh. Virus influence poškoduje sluznico dihal, kar omogoči prodor bakterijam v pljučno tkivo, zato se lahko kot zaplet gripe razvije bakterijska pljučnica. Ta zaplet je pogostejši pri starejših ljudeh in kroničnih bolnikih. Pri kroničnih bolnikih se v času prebolevanja gripe poslabšajo osnovne bolezni. Zaradi tega se v epidemiji gripe število sprejemov v bolnišnice močno poveča, s tem pa tudi umrljivost (1).

Pri otrocih večkrat vidimo gastrointestinalne simptome kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje. Prav tako pri otrocih večkrat opisujejo miozitis in mioglobinurijo s povišanimi vrednostmi kreatin fosfokinaze (4).

Zakaj je moj bolnik tako bolan?

Huda oblika bolezni lahko nastane zaradi primarne virusne pljučnice ali sekundarnih zapletov, med katerimi je najpogostejši sekundarna bakterijska pljučnica. Sekundarna bakterijska pljučnica se običajno pojavi pri starejših bolnikih s pridruženimi obolenji, kot so kronične pljučne in srčne bolezni ter boleznimi presnove. Za bolezen je značilen dvofazni potek. Klasični epizodi gripe sledi prosto obdobje, ki traja 4-14 dni. Nato bolnik ponovno zboli z vročino in produktivnim kašljem (5). Ostali zapleti, ki lahko spremljajo gripo so še sepsa (*S. aureus*, *S. pyogenes*), miozitis, rabdomioliza in mioglobinurija, miokarditis in perikarditis, lahko pride tudi do prizadetosti osrednjega živčevja, predvsem do encefalitisa, tranzverznega mielitisa in sindroma Guillain-Barre. Pri majhnih otrocih se v poteku gripe razmeroma pogosto pojavijo vročinski krči (11).

Diagnoza

Mikrobiološka diagnostika je pomembna pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za zaplete, le-te lahko namreč zdravimo. Pri mladi, zdravi osebi, lahko diagnozo potrdimo klinično, samega ukrepanja nam to ne bo spremenilo.

Primerne kužnine za diagnostiko so bris nosno-žrelnega prostora, izmeček in aspirat sapnika - v klinični praksi najpogosteje odvzamemo bris nosno-žrelnega prostora za hitri antigenski test. Kiti zaznajo tako virus influence A, kot tudi virus influence B. Občutljivost navedenih testov je nekje od 50 - 70%, kar vodi v visok delež lažno negativnih testov (5). Bolj občutljiva metoda je test verižne reakcije s polimerazo, s pomočjo katerega lahko določimo tudi tip oziroma podtip virusa.

Obravnava bolnika z gripo v urgentni ambulanti in zdravljenje

Pri večini bolnikov zdravljenje s protivirusnimi zdravili ni smiselno. Najbolj pomembno je, da bolnikom lajšamo težave in počakamo, da gripa izzveni. Svetujemo pitje zadostne količine tekočin, predvsem pri otrocih, svetujemo počitek in izogibanje telesnim naporom dokler traja vročina (1).

Pregled pri bolnikih, ki kažejo simptome in znake življenjske ogroženosti, kot so dispneja, tahikardija, tahipneja, stridor, bolečina v prsnem košu, zmedenost, omotica, nezavest, začnemo z oceno A (dihalne poti), B (dihanja) in C (cirkulacije).

V ambulanti primarnega zdravstva ocenjujemo resnost pljučnice, kot zapleta gripe po sistemu CRB-65. Ta sistem vključuje štiri klinične znake: zmedenost, frekvenco dihanja >30/min, sistolni krvni tlak <90 mm Hg ali diastolni krvni tlak <60 mm Hg in starost >65 let. Prisotnost posameznega znaka prinese 1 točko. V kolikor doseže pacient več kot 1 točko, je nujna napotitev v bolnišnico za oceno resnosti zapletov (11).

Po začetnem pristopu in stabilizaciji bolnika sledi anamneza in status, s poudarkom na cepilnem statusu in osnovnih boleznih in stanjih.

Če po kliničnem pregledu diagnoza ni jasna, ali pa sumimo na zaplete, sledijo odvzem krvi, kužnin in rentgensko slikanje pljuč. Plinsko analizo arterijske krvi (PAAK) napravimo pri vseh bolnikih z nasičenostjo hemoglobina s kisikom pod 92% ter pri večji zasičenosti ob frekvenci dihanja >20/min. Ob sumu na sepsa ravnamo po smernicah za obravnavo sepse in septičnega šoka.

Pri stabilnih, imunokompetentnih odraslih je klinična diagnoza gripe ponavadi pravilna v več kot 70%.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja visoko tveganje za sekundarne komplikacije (starejši, imunokompromitirani, nosečnice) je mikrobiološka diagnostika potrebna, saj izvid vpliva na odločitev za zdravljenje (4).

Koga zdravimo?

- Bolnike z dokazano ali verjetno gripo, pri katerih je potek bolezni tako težak, da je potrebna hospitalizacija; nekatere raziskave so pokazale, da s protivirusnim zdravljenjem zmanjšamo resnost bolezni in smrtnost in
- Bolnike, ki jih glede na resnost bolezni sicer obravnavamo ambulantno, vendar jih uvrščamo med bolnike s povečanim tveganjem za težek potek in zaplete gripe.

Osebe, s povečanim tveganjem za zapleten potek gripe so: otroci mlajši od 2 let, starostniki nad 65 let, osebe s kroničnimi boleznimi pljuč, s srčno-žilnimi boleznimi, boleznimi ledvic, jeter, krvi, metabolizma (sladkorna bolezen) ali z nevrološkimi okvarami, osebe z okvarjeno imunostjo, nosečnice in porodnice do 14 dni po porodu, osebe mlajše od 19 let, ki dolgotrajno prejemajo aspirin, debele osebe in varovanci domov za kronično nego.

Z zdravljenjem je smiselno pričeti čim prej. Če bolniki ne potrebujejo hospitalizacije, začnemo z zdravljenjem v prvih dveh dneh po začetku bolezni. Če bolniki potrebujejo hospitalizacijo, lahko z zdravljenjem pričnemo tudi kasneje.

Za zdravljenje gripe imamo na voljo zdravila iz dveh skupin: adamantani (amantadin in rimantidin) in zaviralci nevraminidaze.

Zaviralca nevraminidaz, ki se trenutno uporabljata v Sloveniji, sta oseltamivir in zanamivir.

Oseltamivir (Tamiflu) obstaja v obliki praška ali kapsul. Učinkovitost so dokazali pri zdravljenju, ki se je pričelo v dveh dneh po prvem nastopu simptomov. Odmerjamo ga glede na telesno težo bolnika in ledvično funkcijo (tabela 1) (6).

Tabela 1: Odmerjanje oseltamivira glede na telesno težo bolnika (6)

TT	odmerek
<15kg	2x30 mg
15-23 kg	2 x 45 mg
24-40kg	2 x 60 mg
>40kg	2 x 75 mg

Čas zdravljenja je 5 dni, v primeru imunske oslabelosti pa zdravljenje podaljšamo na 10 dni.

Zanamivir (Relenza) je prašek za inhaliranje, indiciran je za zdravljenje influence A in influence B pri odraslih in otrocih (starih 5 let in starejših). Priporočeni odmerek zdravila Relenza za zdravljenje

influenca pri odraslih in otrocih, starejših od 5 let, sta dve inhalaciji (2 x 5 mg) dvakrat na dan, v trajanju pet dni. Skupni dnevni odmerek za inhalacijo je 20 mg (7).

Cepljenje

V Sloveniji je precepljenost proti gripi zelo nizka in je med najnižjimi v EU.

Odgovornost vsakega zdravnika v nujni medicinski pomoči je tudi pozivanje ljudi k cepljenju. O pozitivnih učinkih cepljenja je treba poučiti tako ogrožene osebe kot njihove bližnje kontakte, pri katerih zapletenega poteka sicer ne pričakujemo, lahko pa z veliko verjetnostjo prenesejo okužbo na bližnjo ogroženo osebo. Zelo pomembno je cepljenje zdravstvenih delavcev in negovalcev, ki skrbijo za osebe v domovih za starostnike.

Cepljenje proti gripi štiti tako pred boleznijo kot tudi pred morebitnimi zapleti, ki gripo spremljajo.

V Sloveniji je registrirano cepivo VaxigripTetra, ki je inaktivirano cepivo, zato je varno tudi za uporabo pri otrocih in nosečnicah. (9)

Kemoprofilaksa

V Sloveniji za kemoprofilakso zaradi lažje aplikacije uporabljamo le oseltamivir (Tamiflu). Kemoprofilaksa nikakor ne sme biti nadomestilo za cepljenje proti gripi, zato je njena uvedba prej izjema kot pravilo, in še to vedno po predhodnem posvetu z epidemiologom. Odmerek za kemoprofilakso je enak polovici odmerka, ki ga uporabljamo za zdravljenje gripe. Profilaksa se v času epidemije najpogosteje izvaja v domovih za ostarele in traja 10 dni. Profilakso predpišemo tudi osebam s hudo okvarjeno imunostjo, pri katerih lahko trajanje profilakse podaljšamo do 6 tednov (10).

Zaključek

Gripa še vedno predstavlja veliko grožnjo za javno zdravje in ima velik vpliv na obolevnost in umrljivost. Naloga urgentnih zdravnikov je, da težjo obliko gripe prepoznajo, ustrezno zdravijo, predvsem pa da so pozorni na ogrožene skupine, pri katerih večkrat pride do zapletov.

Reference

1. NIJZ. Gripa. [Internet] Objavljeno: 29. 1. 2019 [citirano 8. 5. 2022]. Dosegljivo: <https://www.nijz.si/sl/gripa-0>
2. AL Giwa MD, MBA, FACEP, FAAEM; Chinwe Ogedegbe, MD, MPH, FACEP; Charles G. Murphy, MD; Influenza in the Emergency Department: 2020 update (Pharmacology CME) [Internet] Objavljeno: 15. 2. 2020 [citirano 8. 5. 2022]. Dosegljivo: <https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/influenza>
3. Dolin R. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. UpToDate. [Internet] Objavljeno: 1. 4.2022 [citirano 8. 5. 2022]. Dosegljivo: <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>
4. Simon E., Long B., Koyfman A., Clinical Mimics: An Emergency Medicine–Focused Review of Influenza Mimics. The journal of emergency medicine. Vol. 53, No. 1, pp. 49–65, 2017 [Internet] Objavljeno na spletu 16.2. 2017 [citirano 8. 5. 2022]. Dosegljivo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135326/>
5. Mendoza C., Fairbrother H. Influenza in the ED: The Basics and Why is my patient so sick? [Internet] Objavljeno 29. 4. 2019 [citirano 8. 5. 2022]. Dosegljivo: <http://www.emdocs.net/influenza-in-the-ed-the-basics-and-why-is-my-patient-so-sick/>
6. European Medicine Agency: Tamiflu; povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet] Objavljeno 12. 1. 2009 [citirano 9. 5. 2022] Dosegljivo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_sl.pdf
7. European Medicine Agency: Relenza; povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet] Objavljeno 28. 9. 2000 [citirano 9. 5. 2022] Dosegljivo: [http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/33066D3035953E03C12579C2003F4D34/\\$File/s-022226.pdf](http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/33066D3035953E03C12579C2003F4D34/$File/s-022226.pdf)
8. NIJZ. Sezonska gripa in cepljenje [Internet] Objavljeno: 11. 1. 2018 [citirano 10. 5. 2022]. Dosegljivo: <https://www.nijz.si/sl/sezonska-gripa-in-cepljenje>
9. NIJZ. Cepiva proti posameznim boleznim: Gripa. [Internet] citirano 10. 5. 2022. Dosegljivo: <https://www.nijz.si/sl/cepiva-proti-posameznim-boleznim-gripa>
10. Frelj T., Čakš Jager N., Sočan M. Priporočila za obravnavo izbruha ali suma na izbruh gripe v ustanovah 5.izdaja; NIJZ Ljubljana, december 2014 [citirano 10. 5. 2022]. Dosegljivo: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/priporocila_za_obravnavo_izbruha_ali_suma_na_izbruh_gripe_v_socialno-varstvenih_zavodih.pdf
11. Tomažič J., Strle F. s sodelavci Infekcijske bolezni. 1.izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015, 306-314p

Okužbe sečil

Avtor: **Miha Košir**¹, dr. med.

1) Enota SNMP, ZD Ljubljana, Bohoričeva 4, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Tomaž Vovko**², dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, 1000 Ljubljana

Uvod

Okužbe sečil so zelo pogost razlog za obisk urgentne ambulante. Iz skupine infekcijskih bolezni so, takoj za okužbami dihal, drugi najpogostejši razlog za obisk ambulante družinskega pa tudi dežurnega zdravnika (1). V večini primerov gre za nezapletene okužbe spodnjih sečil, ki se ob ustrezni terapiji pozdravijo v nekaj dneh in ne puščajo posledic. Seveda pa moramo biti pozorni na znake, ki nakazujejo, da gre za zapleteno okužbo sečil. V teh primerih je potrebna dodatna diagnostika in neredko tudi napotitev k drugim specialistom in hospitalizacija.

Namen prispevka je pregled okužb sečil, njihova diagnostika in zdravljenje v urgentni ambulanti.

Definicije

Bakteriurija pomeni prisotnost bakterij v urinu. O pomembni bakteriuriji govorimo, kadar je v pravilno odvzetem vzorcu urina ali v vzorcu pridobljenem iz urinskega katetra, število bakterij $\geq 10^5$ bakterij ene vrste na mililiter, v primeru simptomatske bakteriurije in navzočnosti ene vrste bakterij so lahko koncentracije pomembne bakteriurije nižje ($\geq 10^2$ bakterij/ml seča pri ženskah, $\geq 10^3$ bakterij/ml seča pri moških) (2). Asimptomatska bakteriurija pomeni izolacijo določenega števila bakterij ($\geq 10^5$ bakterij/ml) iz urina pri osebah, ki nimajo simptomov, ter ne kažejo znakov za okužbo sečil (3). Posebne skupine bolnikov, pri katerih zdravimo asimptomatsko bakteriurijo so navedene v poglavju Zdravljenje.

Glede na anatomsko mesto okužbe, delimo okužbe sečil na dva dela. V skupino okužb spodnjih sečil spadata okužba sečnice (uretritis) in okužba sečnega mehurja (cistitis). Kadar gre za okužbo ledvičnih čašic (pielonefritis), ledvični absces ali vnetje prostate (prostatitis) govorimo o okužbi zgornjih sečil.

Bolniki z akutnim pielonefritisom imajo poleg znakov za cistitis, bolečine v ledvenem predelu, ki se okrepijo ob ledvenem poklepu. Prisotni so še splošno slabo počutje, mrzlica oz. povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje in (blaga) driska. V napredovalih primerih se lahko tudi kažejo znaki sepse in septičnega šoka. Še zlasti pri starejših pa opazamo, da so znaki okužbe spodnjih sečil lahko odsotni (2).

Klinična delitev okužb sečil je najbolj uporabna, saj nas usmeri glede terapije, morebitne dodatne diagnostike ter napotitve na višji nivo. Klinično delimo okužbe sečil na nezapletene in zapletene.

Nezapletene okužbe sečil predstavljajo večino primerov v urgentnih ambulantah. V to skupino spadajo uretritis pri ženskah in moških ter cistitis in pielonefritis pri sicer zdravih nenosečih ženskah. Med zapletene okužbe sečil spadajo vse okužbe sečil pri moških, razen uretritisa. Pri ženskah gre za zapleteno okužbo sečil v primeru cistitisa pri sladkornih bolnicah s simptomi in znaki, ki trajajo več kot teden dni pred pričetkom zdravljenja. V to skupino spadajo tudi nosečnice, ženske z več kot tremi okužbami sečil v enem letu ter pri bolnikih, ki imajo dokazano prirojeno ali pridobljeno motnjo v odtoku seča. Okužbe sečil pri imunsko kompromitiranih bolnikih, bolnikih s

presajeno ledvico, nosilcih stalnega urinskega katetra (SUK), bolnikov po nedavni urološki endoskopski preiskavi, po nedavnem zdravljenju z antibiotiki, bolnikov z nevrogenim mehurjem, s kronično ledvično odpovedjo prav tako spadajo v skupino zapletenih okužb sečil (1, 4).

Incidenca

Letno zbolijo zaradi bakterijske okužbe sečil okoli 150 milijonov ljudi po vsem svetu. Pri odraslih je ocenjena letna incidenca okužb sečil 2-3 %. Cistitis je ena najpogostejših okužb pri ženskah. Enkrat v življenju zbolijo vsaj polovica žensk, pri četrtini teh se okužbe ponavljajo. Ob dlje časa vstavljenem SUK se skoraj vedno razvije bakteriurija. Prevalenca asimptomatske bakteriurije pri mladih, nenosečih ženskah je 1-3 %, medtem ko je ta odstotek pri moških mnogo manjši ($\leq 0,1\%$) (1, 5, 6).

Etiopatogeneza

Okužba sečil se razvije, ko pride do vstopa zadostnega števila bakterij v urinarni trakt. Te s svojim številom in virulenco premagajo gostiteljeve obrambne mehanizme. Večina povzročiteljev je del nožnične in črevesne flore. Poznamo tri poti, po katerih lahko bakterije pridejo do sečil: ascendentna, hematogena in limfogena pot. Najpogostejša je ascendentna pot. Sečnica je normalno kolonizirana z majhnim številom bakterij. Te bakterije lahko zaradi različnih dejavnikov napredujejo naprej proti mehurju, kjer se njihovo število poveča. Pri ženskah je zaradi same anatomije verjetnost okužbe mnogo večja kot pri moških (krajša sečnica, bližina analnega predela). Hematogena pot okužbe je redkejša. Do tvorbe abscesov na ledvici pride npr. ob bakteriemiji s *Staphylococcus aureus* ali pri bolnikih, ki prebolevajo infekcijski endokarditis. Hematogene okužbe sečil z gram negativnimi bakterijami so zelo redke. V tabeli 1 so prikazani dejavniki tveganja za pojav okužb sečil (1, 2, 5).

Tabela 1: Dejavniki tveganja za pojav okužb sečil (povzeto po 2 in 7).

Starost	Ženske	Moški
Vse starosti	predhodne okužbe sečil	
	urološke operacije	
	kateterizacija mehurja	
	obstrukcija urinarnega trakta	
	nevrogeni mehur	
	presaditev ledvice	
	prirojene in pridobljene anatomske nepravilnosti sečil	
	komorbidnosti: sladkorna bolezen, anemija srpastih celic	
	imunosupresija: aktivna kemoterapija, pridobljena imunosupresija, imunosupresivna terapija	
Odrasli	okužbe sečil pri ženskih sorodnicah	analni spolni odnos
	spolni odnos	kolonizacija vagine spolne partnerice z <i>Escherichia coli</i>
	nov spolni partner	spolno prenosljive okužbe
	neopravljena mikcija po spolnem odnosu	
	uporaba spermicidov	
	nosečnost	
	nižji socioekonomski položaj	

Starostniki	funkcionalni in mentalni upad	
	pomanjkanje estrogena (izguba normalne nožnične flore)	povečana prostata
	prolaps mehurja	kondom kateter

Povzročitelji

Cistitis v več kot 95 % primerov povzroči okužba z eno vrsto bakterij. Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia coli* (pri ženskah v 80-90 %). Preostali odstotek predstavljajo *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, streptokoki skupine B, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* in *Candida spp.* Zapletene okužbe sečil so v 30 % polimikrobne. Pogosti povzročitelji so poleg rezistentnih sevov *E. coli* (npr. *E. coli*, ki izločajo ESBL – extended spectrum beta-lactamase) še bakterije iz rodu *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, enterokoki in stafilokoki (1,2,5).

Prostatitis je najpogosteje posledica okužbe sečil. Najpogostejši povzročitelji so podobni, kot povzročitelji ostalih okužb sečil - *E. coli*, *Klebsiella spp.* in *Proteus spp.* (1).

Klinična slika

Klinična slika okužbe sečil je pri pogovornih in sodelujočih bolnikih relativno enostavna za prepoznavo. Simptomi, katere običajno navaja bolnik z okužbo spodnjih sečil, so posledica bakterijskega draženja sluznice mehurja in sečnice. Tipični simptomi pri cistitisu so (ti. dizurija): pogosto in boleče, pekoče uriniranje majhnih količin urina, občutek neizpraznjenega mehurja po končani mikciji ali suprapubična bolečina. Urin je lahko tudi krvavkasto obarvan (hemoragični cistitis). Povišane telesne temperature pri okužbah spodnjih sečil praviloma ni. Če pri bolniku izmerimo povišano telesno temperaturo moramo pomisliti na možnost okužbe zgornjih sečil. Pri moških z dizurijo in vročino moramo pomisliti tudi na prostatitis. Pri starostnikih poteka bolezen pogosteje z manj izrazito klinično sliko. Pri tistih, pri katerih je komunikacija otežena ali mogoča pa moramo biti pozorni na pojav novonastale zmedenosti, retence ali inkontinence za urin. Pri majhnih otrocih pomislimo na okužbo sečil pri otrocih z vročino, bruhanjem, bolečinami v trebuhu. Starši povedo, da je otrok manj ješč, bolj razdražljiv ter da so opazili izrazitejši vonj urina (1, 2).

Boleče in pekoče mikcije ter izcedek iz sečnice, ob odsotnosti suprapubične bolečine in hematurije kažejo na uretritis. Anamnestični podatek o novem spolnem partnerju ali o bolj tveganem spolnem vedenju verjetnost diagnoze še poveča.

Kot že omenjeno moramo na akutni prostatitis pomisliti pri moških z znaki okužbe spodnjih sečil, hkrati pa ima bolnik tudi vročino. Poleg tega je lahko prisotna tudi bolečina v predelu presredka in zadnjika. Prostata je otekla, povečana in boleča. Pojavi se lahko zapora odtoka urina iz mehurja (2). Pielonefritis je mnogo resnejša okužba. Tipična klinična slika zajema poleg znakov za okužbo spodnjih sečil tudi vročino z mrzlico, ledveno bolečino, ki se ob poklepu okrepi, splošno slabo počutje. Pridruži se lahko bruhanje in tudi driska. Pozorni moramo biti na simptome in znake, ki kažejo na okvaro različnih organskih sistemov. Pielonefritis lahko napreduje v seps/septični šok. Taki bolniki so še posebej ogroženi in nujno potrebujejo ustrezno intenzivno obravnavo. Pri prepoznavi teh bolnikov si lahko pomagamo s qSOFA točkovnikom (1, 2).

Diferencialne diagnoze

Hematurija ni samo znak hemoragičnega cistitisa. Glede na anamnezo, klinični pregled in izvide moramo posumiti tudi na poškodbo ali tujek v sečilih, kamen v votlem sistemu sečil, karcinom, prizadetost ledvic v okviru internističnih bolezni, prirojene ali pridobljene koagulopatije (7).

Ledvične kolike včasih težko razlikujemo od pielonefritisa. Vročine pri napadu ledvičnih kamnov praviloma ni. Prav tako pri pielonefritisu ni bolečine, ki seva iz ledvenega predela proti mehurju. Seveda pa gre lahko za kombinacijo obeh patologij. Nekateri pacienti lahko navajajo bolečino, ki seva iz ledvenega predela proti epigastriju ali v spodnji desni kvadrant trebuha. V teh primerih moramo pomisliti na biliarne kolike, holangitis, apendicitis (2, 7).

Piurijo brez prisotnosti bakterij (sterilna piurija) najdemo pri anatomskih nepravilnostih sečil, pri nefrokalcinozi, vezikouretralnem refluksu, intersticijskem nefritisu, policistični bolezni ledvic, apendicitisu in tudi pri tuberkulozi sečil (1, 8).

Diagnostika

V večini primerov lahko z dobro in usmerjeno anamnezo posumimo na okužbo sečil. Bolniki običajno sami dobro opišejo težave, zaradi katerih prihajajo v ambulanto. Ob kliničnem pregledu najprej izmerimo vitalne parametre (RR, frekvenco srca, telesno temperaturo). Pozorni smo na znake septičnega šoka (npr. tahikardija, hipotenzija, tahipneja, spremenjen mentalni status). Pri vseh bolnikih, pri katerih sumimo, da gre za okužbo sečil moramo pregledati seč. Izjema so mlade zdrave ženske s simptomi cistitisa, kjer pregled seča ni potreben. Diagnozo se lahko postavi klinično. V preostalih primerih nezapletenih okužb sečil opravimo temeljne biokemijske preiskave in mikroskopski pregled sedimenta urina. Pred odvzemom moramo razložiti pravičen postopek odvzema, saj v nasprotnem primeru lahko dobimo lažno pozitiven vzorec. Velika večina bolnikov z okužbo sečil ima v urinu prisotne levkocite; govorimo o piuriji (≥ 10 levkocitov/vidno polje pri mikroskopiranju pri veliki povečavi). V primeru, da nimamo na voljo laboratorija za preiskave si lahko pomagamo tudi s testnimi lističi. Pozitiven test na levkocitno esterazo (»L«), ob ustreznih anamnezi, kaže na okužbo sečil. Dodatno poveča verjetnost za okužbo sečil prisotnost nitritov v urinu. Ob tem velja pripomniti, da nekateri povzročitelji ne izločajo nitratne reduktaze (*Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* ali *Staphylococcus spp.*) in zato v vzorcu seča ni nitritov. Do lažno pozitivnega rezultata lahko pride v primeru neustreznega shranjevana in predolgega čakanja vzorca na preiskavo. Ob akutnem pielonefritisu so v urinu pogosto prisotni tudi proteini in levkocitni cilindri. V izvidu mikroskopskega pregleda urina dobimo tudi opis in število (malo, zmerno, veliko, zelo veliko) prisotnih bakterij (1, 2, 4, 9).

Kadar posumimo na zapleteno okužbo sečil je potrebno odvzeti vzorec urina za kvantitativno urinokulturo. S preiskavo identificirajo bakterije ter določijo njihovo občutljivost na antibiotike. Po odvzemu uvedemo empirično antibiotično terapijo, katero po prejetju antibiograma po potrebi prilagodimo (2).

Kadar sumimo na sistemsko okužbo opravimo tudi krvne preiskave (hemogram, diferencialna krvna slika, CRP, sečnina, kreatinin). Ob dlje časa trajajočem bruhanju določimo tudi vrednosti elektrolitov. Če sumimo na septično dogajanje, vzamemo tudi kri za hemokulture (7).

Dodatna diagnostika

Dodatna slikovna diagnostika v primerih nezapletenih okužb sečil ni potrebna. Pri zapletenih okužbah sečil moramo opraviti UZ sečil in po potrebi še CT abdomna z ali brez kontrasta. Rentgensko slikanje trebuha zaradi nizke senzitivnosti (45-59 %) in specifičnosti (77 %) ni

primerno za oceno nefrolitiaz. Na rentgenski sliki sicer lahko vidimo konkremente, mehko tkivne mase in nenormalno kopičenje plinov. V okviru urgentne ambulante je najbolj uporaben UZ trebuha. Izkušen uporabnik UZ lahko s preiskavo ugotovi hidronefrozo, ledvični ali pararenalni absces ter distalni hidroureter. Prav tako je možno diagnosticirati nefrolitiaz. V primeru ugotovljenih anomalij je treba pacienta napotiti na dodatne in natančnejše preiskave. Pri vseh moških in pri ženskah z več kot dvema epizodama akutnega pielonefritisa ter pri bolnikih s sumom na obstruktivno uropatijo moramo opraviti dodatne preiskave. Osnovna preiskava je UZ sečil. Po potrebi pa se opravi še napotitev na cistoskopijo in dodatne slikovne preiskave (intravensko urografijo in retrogradno pielografijo) (1, 2, 8).

Zdravljenje

Terapija izbora zdravljenja akutnega cistitisa je, zaradi nizke rezistence, nitrofurantoin (oblika s podaljšanim sproščanjem – 100 mg na 12h, 5 dni). Splošno sprejeto načelo je, da lahko kot empirično terapijo uporabljamo antibiotike, pri katerih rezistenca ne presega 20 %. Slovenski podatki za leto 2020, za UKC Ljubljana, kažejo, da je *E. coli* v 25,4 % rezistentna na trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) (10).

Poleg antibiotičnega zdravljenja priporočimo bolnikom tudi, da pijejo veliko tekočin. S tem pospešimo izločanje bakterij iz sečil. Učinkovine v brusničnem soku zmanjšajo zmožnost adherence *E. coli* na urotelne celice. Kljub temu v vseh študijah niso potrdili učinkovitosti brusničnega soka (1, 2, 10).

Tabela 2: Tabela z antibiotiki za zdravljenje akutnega nezapletenega vnetja sečnega mehurja (povzeto po quibaguide.com)

Okužba	antibiotik	odmerek in način	trajanje (dnevi)
nezapleteno vnetje sečnega mehurja pri ženskah	nitrofurantoin	100 mg/12h PO	5 dni
	trimetoprim/ sulfametoksazol	160/800 mg/12h PO	3 ali 7* dni
	fosfomicin	3 g PO	1 odmerek
	norfloksacin	400 mg/12h PO	3 ali 7** dni
	ciprofloksacin	250 mg/12h PO	3 ali 7** dni
	levofloksacin	250 mg/24h PO	3 ali 7** dni
	cefadroksil	1000 mg/12h PO	3 ali 7** dni
nosečnice***	nitrofurantoin	100 mg/12h PO	7 dni
	cefaleksin	250 mg/6h PO	7 dni
	amoksicilin/klavulanska kislina	250/125 mg/8h do 875/125 mg/12h PO	7 dni
	cefadroksil	1000 mg/12h PO	7 dni
moški	ciprofloksacin	500 mg/12h PO	7-14**** dni
	levofloksacin	250 mg/24h PO	7-14**** dni
	trimetoprim/ sulfametoksazol	160/800 mg/12h PO	7-14**** dni
	doksiciklin	100 mg/12h PO	7-14**** dni
	amoksicilin/klavulanska kislina	875/125 mg/12h PO	7-14**** dni
	fosfomicin	3 g/72 h PO	7-14**** dni

Opomba:

* 7 dni zdravimo sladkorne bolnice, bolnice s simptomi > 7 dni, bolnice, pri katerih je bilo kratkotrajno zdravljenje v preteklosti neučinkovito

** 7 dni zdravimo sladkorne bolnice, bolnice s simptomi > 7 dni, bolnice, pri katerih je bilo kratkotrajno zdravljenje v preteklosti neučinkovito

*** zdravimo tudi nosečnice z asimptomatsko bakteriurijo

**** daljše zdravljenje priporočajo zaradi možnega prostatitisa

Tabela 3: Tabela z antibiotiki za zdravljenje akutnega vnetja ledvičnih čašic (povzeto po quibaguide.com)

	antibiotik	odmerek in način	trajanje (dnevi)
splošno	gentamicin*	5-7 mg/kg/24h IV	7-10 dni (14 dni pri moških)
	ciprofloksacin**	200-400 mg/12h IV (začetna terapija)	7-10 dni (14 dni pri moških)
	ciprofloksacin**	500 mg/12h PO	7-10 dni (14 dni pri moških)
	levofloksacin***	250 mg/24h IV (začetna terapija)	5-10 dni (14 dni pri moških)
	levofloksacin***	250 mg/24h PO	5-10 dni (14 dni pri moških)
	amoksicilin/ klavulanska kislina	1000/200 mg/8h IV (začetna terapija)	7-10 dni (14 dni pri moških)
	amoksicilin/ klavulanska kislina	875/125 mg/12h PO	7-10 dni (14 dni pri moških)
	cefuroksim****	750-1500 mg/8h IV (začetna terapija)	7-10 dni (14 dni pri moških)
	cefuroksim aksetil	500 mg/12h PO	7-10 dni (14 dni pri moških)
	trimetoprim/ sulfametoksazol*****	160/800 mg/12h IV (začetna terapija)	7-10 dni (14 dni pri moških)
	trimetoprim/ sulfametoksazol*****	160/800 mg/12h PO	7-10 dni (14 dni pri moških)
	cefotaksim**** ali ceftriakson****	2 g/8h IV 1-2 g/24h IV (začetna terapija)	7-10 dni (14 dni pri moških)
	cefiksim**** ali ceftibuten****	400 mg/24h PO 400 mg/24h PO	7-10 dni (14 dni pri moških)
	nosečnice	cefuroksim	750-1500 mg/8h IV (začetno zdravljenje)
cefuroksim aksetil****		500 mg/12h PO	7-14 dni
cefotaksim**** ali ceftriakson****		2 g/8h IV 1-2 g/24 h IV (začetna terapija)	7-14 dni
cefiksim**** ali ceftibuten****		400 mg/24 h PO 400 mg/24 h PO	7-14 dni

Opomba:

* po prejemu izvida urinokulture se zdravljenje nadaljuje s peroralnimi antibiotiki (glej nadaljevanje tabele)

** ciprofloksacin je lahko tudi samo v peroralni obliki

*** levofloksacin je lahko tudi samo v peroralni obliki

**** Serumske koncentracije cefuroksima so ob peroralnem zdravljenju lahko nezadostne in zdravljenje neučinkovito.

***** Na območjih, kjer je odpornost sevov *E. coli*, osamljenih iz seča, proti ciprofloksacinu > 10 % in proti TMP/SMX > 20 %, naj bolnik do mikrobiološkega izvida seča prejema gentamicin ali cefalosporin glede na lokalno občutljivost bakterij.

Posebni primeri

Asimptomatske bakteriurije ne zdravimo, tudi pri posebnih skupinah, kot so na primer imunsko kompromitirani bolniki. Izjema so nosečnice, saj je pri njih 20–30-krat večja verjetnost za razvoj pielonefritisa. Prav tako obstaja večja verjetnost prezgodnjega poroda ter rojstvo otroka z nizko porodno težo. Druga skupina ljudi, pri katerih se zdravi asimptomatska bakteriurija, so ljudje s planiranim invazivnim urološkim posegom. Izbira antibiotika je odvisna od občutljivosti izoliranih bakterij in priporočil (3).

Okužbe sečil pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom so zelo pogoste. Vsak dan, ko je urinski kateter vstavljen, se verjetnost bakteriurije poveča za 3-8 %. Po nekaj tednih je bakteriurija prisotna pri vseh bolnikih z urinskim katetrom. Pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom, kateri imajo znake okužbe sečil, pred pričetkom antibiotične terapije odvezamemo vzorec urina za kvantitativne preiskave. Če je SUK vstavljen že več kot 2 tedna, je indicirana menjava katetra. V tem primeru odvezamemo vzorec urina po menjavi katetra. Tovrstne okužbe sečil zdravimo kot zapletene okužbe sečil. Bakteriurija je relativno redka. Do nje pride v 3 %. Pri bolnikih, kjer sumimo, da gre za okužbo z odpornimi bakterijami, pred uvedbo antibiotične terapije odvezamemo urin za urinokulturo. Na to pomislimo pri bolnikih, kjer ni izboljšanja po predpisu antibiotične terapije prvega reda, ter pri bolnikih s pogostimi vnetji in zdravljenji z antibiotiki. Čim krajši čas vstavitve stalnega urinskega katetra je najboljši način za preprečevanje tovrstnih okužb (11, 12). Asimptomatske bakteriurije pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom ne zdravimo z antibiotiki.

Kdaj bolnik potrebuje pregled pri specialistu in kdaj je potrebna hospitalizacija?

Bolnišnična obravnava je nujna v primerih, ko gre za hujšo klinično sliko (hemodinamska nestabilnost, znaki sepse in septičnega šoka) ali ko pacient ne more zaužiti per os terapije (zaradi splošne oslabelosti, bruhanja). Napotitev k infektologu je potrebna tudi v primerih, če zdravljenje po 48 – 72 urah ni učinkovito. Ženske napotimo v primeru, da gre vsaj za drugo ponovitev akutnega pielonefritisa v enem letu. Pri moških je potrebna specialistična obravnava ob prvi ali vsaj po prvi ponovitvi akutnega pielonefritisa. Obravnava pri urologu je potrebna, kadar je vzrok za ponavljanje okužb organski (konkrement v sečilih, karcinom sečil, prisotnost VUR) (4, 8).

Zaključek

Z okužbami sečil se v urgentnih ambulantah srečujemo vsakodnevno. Večinoma gre za nezapletene okužbe spodnjih sečil z dokaj jasno anamnezo in klinično sliko, ki se ob ustrezni terapiji ugodno razreši v nekaj dnevih. Pozorni pa moramo biti na znake okužb zgornjih sečil, kjer je neredko potrebna tudi dodatna slikovna in laboratorijska diagnostika. Te bolnike je pogosto potrebno napotiti še k drugim specialistom ali jih tudi hospitalizirati.

Reference

1. Logar M, Zakotnik B. Okužbe sečil in spolovil. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p. 379 – 387.
2. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, cop. 2015. p.886 – 913.
3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2005; 40(5):643-654. Epub 2005 Feb 4.
4. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Slovensko zdravniško društvo, 2013.
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology. 2015; 13 (5): 269-284.
6. Bunc KT, Bajec I. Nezapletene okužbe sečil. In: Švab I, Rotar-Pavlič D. Družinska medicina. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine, 2012. p. 53 - 60.
7. Howes DS, Bogner MP. Urinary tract infections and hematuria. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, eds. Tintinalli's Emergency Medicine: a comprehensive study guide 7th Edition. New York: McGraw Hill Medical, cop. 2011. p. 630 - 640.
8. Best J, Ou D, Kitlowski AD et al. Diagnosis and management of urinary tract infections in the emergency department. EBMedicine.net. 2014; 16 (7): 1 – 24.
9. Stalenhoef JE, Dissel JT, Nieuwkoop C. Febrile urinary tract infection in the emergency room. Current Opinion in Infectious Diseases. 2015; 28 (1): 106–111.
10. Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 1.1. - 31.12.2022. Ljubljana: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani in Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2022.
11. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. Nicolle Antimicrobial Resistance and Infection Control [internet]. 2014 [citirano 2016 avg 25] 23 (3). Dosegljivo na: <http://www.aricjournal.com/content/3/1/23>
12. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2010; 50 (5): 625-663.

Okužbe kože in mehkih tkiv

Avtor: **Rok Petrovčič**¹, dr. med.

1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Recenzent: **Tomaž Vovko**², dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Okužbe mehkih tkiv in kože

Uvod

Okužbe kože in mehkih tkiv so epidemiološko in klinično raznolike okužbe s podobnimi simptomi in znaki. V sestavku so predstavljeni: impetigo, folikulitis, furunkel, karbunkel, kožni ognjok, šen, celulitis, ugriz živali in človeka, okužbe kroničnih ran, nekrotizirajoči fasciitis, miozitis, mionekroza, limfadenitis in limfangitis, posebej pa še sindrom toksičnega šoka. Okužbe kože se pojavljajo pogosto, okužbe mehkih tkiv redkeje. Pri okužbah kože je potrebno z natančno anamnezo in kliničnim pregledom opredeliti vstopno mesto, globino vnetja in prisotnost sistemskih simptomov in znakov. Navadno so okužbe blage in jih lahko obravnavamo ambulantno, laboratorijske preiskave pa so le redko potrebne (1, 2, 3). Pri stopnji ukrepanja si lahko pomagamo tudi z razdelitvijo v ne-purulentne okužbe, abscese in nekrotizirajoče okužbe (4). Okužbe mehkih tkiv lahko povzročijo obsežnejši razpad tkiva in so lahko življenje ogrožajoče. Pri obravnavi je pomembna pravilna in hitra ocena ter pravočasno intravensko antibiotično zdravljenje in praviloma tudi kirurška obravnava. Zbolijo lahko vse starostne skupine. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu pozitivni koki (*Staphylococcus aureus* in beta-hemolitični streptokoki) (1, 2, 3).

Impetigo

Impetigo je vnetje vrhnjice, ki ga povzročajo stafilokoki, streptokoki ali oboji. Je predvsem bolezen otrok. Do okužbe pride zaradi neposrednega stika z bolnikom ali posredno s prenosom z okuženim predmetom na poškodovano kožo. Bolezen se najpogosteje izrazi okoli nosu in ust. Kaže se z mehurčki v skupinah, ki so delno zagnojeni. Kasneje nastane debela medena krasta. Bulozni impetigo je redkejši in se kaže kot mehurčki, ki zrastejo v velike mehurje napolnjene z rumenkasto motno tekočino. Ko počijo nastanejo svetlo rjave kraste. Sistemski znaki vnetja/okužbe niso prisotni. Najpogostejši zapleti so vnetje mezigovnic, celulitis, stafilokokni sindrom luščenja, redkejši so škrlatinka, osteomielitis, septični artritis, idr. Diagnoza je klinična na podlagi značilnih sprememb. Laboratorijske in mikrobiološke preiskave so redko potrebne. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2. Za preprečevanje in širjenje sprememb naprej po telesu je pomembna osebna higiena, otroci ne smejo obiskovati vrta ali šole dokler imajo sveže kožne spremembe oziroma 24 ur po začetku antibiotičnega zdravljenja. Za širjenje so pomembne spregledane kožne spremembe pri drugih družinskih članih (1, 2, 3).

Folikulitis

Folikulitis je okužba lasnega mešička, ki jo povzroča najpogosteje *S. aureus*, redkeje *Pseudomonas aeruginosa* in drugi povzročitelji. Povezan je s pogostim britjem, tesnimi oblačili, izpostavljenostjo vlagi, predhodnimi dermatozami, dolgotrajnim antibiotičnim in glukokortikoidnim zdravljenjem, sladkorno boleznijo in debelostjo. Posebna entiteta je pseudomonasni folikulitis, ki nastane ob izpostavljenosti okuženi vodi najpogosteje v sluhovodu, predelu dojk in drugih predelih pokritih s kopalniki. Folikulitis lahko prizadene katerikoli del telesa, ki je poraščen z dlakami. Najpogosteje se kaže kot majhne rdeče papule z osrednjim gnojnim predelom, ki se lahko predre in izceja gnoj. Diagnoza je klinična na podlagi značilnih sprememb. Laboratorijske in mikrobiološke preiskave so redko potrebne. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2. Za preprečevanje je pomembna dobra osebna higiena, redno čiščenje masažnih kadi, zavrženje britvic za enkratno uporabo, občasno enourno namakanje brivskih aparatov v 70% alkoholu ali razredčenem belilu (1, 2, 3).

Furunkel, karbunkel

Furunkel je omejeno gnojno vnetje lasnega mešička in njegove okolice. Karbunkel je skupek furunklov, ki so pod kožo med seboj povezani. Najpogostejši povzročitelji so stafilokoki. Najpogosteje prizadeti deli telesa so: zatilje, obraz, pazduha in zadnjica. Bolezen se lahko začne kot folikulitis. Kožni vozlički napolnjeni z gnojem so boleči. S časom se vozlič predre in izteče gnoj. Pri karbunklu so lahko prisotni sistemski znaki. Diagnoza je klinična na podlagi značilnih sprememb. Laboratorijske in mikrobiološke preiskave so redko potrebne. V primeru obsežnejših ali ponavljajočih se sprememb svetujemo odvzem kužnin za opredelitev ali gre za okužbo z na meticilin občutljivim *S. aureus* (MSSA) ali na meticilin odpornim *S. aureus* (MRSA). Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2 (1, 2, 3).

Kožni ognjok (absces)

Kožni ognjok je omejen skupek gnoja, ki se kaže kot boleča, občutljiva, čvrsta ali mehkejša oteklina. Najpogostejši povzročitelji so bakterije normalne kožne flore (najpogosteje *S. aureus*), praviloma pa gre za mešane okužbe, še posebej v področju ust, danke in spolovila. Diagnoza je klinična na podlagi značilnih sprememb. Laboratorijske in mikrobiološke preiskave so redko potrebne. Pri velikih abscesih je potrebno z ultrazvočno preiskavo oceniti umeščenost in velikost vnetja. Ultrazvok nam tudi pomaga razlikovati med celulitisom in celulitisom s spremljajočim abscesom (4). Manjši ognjoki se pozdravijo sami od sebe. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2 (1, 2, 3).

Pri ponavljajočih se lokalnih stafilokoknih okužbah se svetuje tudi ocena kolonizacij: nosna sluznica, žrelo, kože (z MSSA ali MRSA) in morebitna dekolonizacija.

Šen (erizipel)

Šen je streptokokno vnetje kože, ki prizadene vrhnjico, limfne žile in bezgavke. Vir okužbe so nosilci beta-hemolitičnih streptokokov skupin A, C in G in *S. agalactiae*. Pojavlja se v vseh starostnih obdobjih in najpogosteje prizadene spodnje ude in obraz. Dejavniki tveganja za nastanek šena so: limfedem, venski zastoj, debelost, sladkorna bolezen, kronični alkoholizem in nefrotski sindrom. Bolezen se začne naglo z vročino in mrzlico. Na prizadetem mestu se pojavi ostro omejena nepravilna rdečina, ki je dvignjena nad ravnino kože, se pasasto širi v okolico in lahko boli ter srbi.

Področne bezgavke so otekle in boleče. Spremlja ga lahko vnetje mezoepitelija. Bulozni šen spremljajo mehurji napolnjeni s serozno ali gnojno vsebino, ki lahko spontano počijo. Kot zaplet se lahko pojavi: celulitis, bakteriemija, absces, gangrena, tromboflebitis, idr. Smrt je izjemno redka. Diagnoza je klinična na podlagi značilnih sprememb. V laboratorijskih preiskavah opazimo povišane laboratorijske pokazatelje vnetja, mikrobiološke preiskave navadno niso potrebne. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2. Preprečevanje: v primeru pogostih ponovitev lahko bolnik prejema antibiotično zaščito z benzatil benzilpenicilinom 1,2-2,4 milijona IE vsakih 3-4 tednov intramuskularno ali penicilin V 500.000-1.000.000 IE dnevno per os (1, 2, 3).

Celulitis

Celulitis je akutno difuzno gnojno vnetje kože, ki sega do podkožja. Lahko se razvije iz prej naštetih okužb kože, ali pa nastane na poškodovani koži. Najpogosteje ga povzročajo po Gramu pozitivni koki, posebno *Streptococcus pyogenes* in *S. aureus*, v nekaterih okoliščinah pa tudi druge bakterije (*Pasturella multocida* po ugrizu mačke ali psa, *Aeromonas hydrophila* ob stiku s sladko vodo, idr.). Za celulitis so značilne oteklina, rdečina, toplota in občutljivost prizadetega dela kože. Celulitis se od šena razlikuje po tem, da rob ni ostro omejen. Običajno so prisotni sistemski znaki. Običajno so prizadete spodnje okončine. Dejavniki tveganja so poškodbe kože, sladkorna bolezen, žilne bolezni, radioterapija idr. Kot zaplet se lahko pojavi: bakteriemija, absces, gangrena, tromboflebitis idr. Diagnoza je klinična na podlagi značilnih sprememb. V laboratorijskih preiskavah opazimo povišane laboratorijske pokazatelje vnetja, mikrobiološke preiskave navadno niso potrebne. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2. Prve dni antibiotičnega zdravljenja se lahko zaradi razpada bakterij rdečina poveča (1, 2, 3). Za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja oziroma nazadovanja rdečine, lahko tako pri šenu kot celulitisu ob pregledu bolnika obseg rdečine omejimo z alkoholnim pisalom (4). Odločitev med ambulantnim ali hospitalnim zdravljenjem je pogojena s spremljajočimi boleznimi, splošnim stanjem bolnika in možnostjo zaužitja per os terapije (4).

Ugriz živali in človeka

Glavni povzročitelji okužbe po ugrizu so bakterije, ki se nahajajo v ustni flori. Kljub tem, da so rane videti plitve, lahko segajo v globino in ob tem je možnost okužbe mehkih tkiv in kosti velika. Potek na mestu človeškega ugriza je hujši kot po ugrizu živali. Lahko se razvije huda okužba, ki se širi v globino in povzroči razkroj mišičnih ovojníc, kit, sklepov in kosti. Ob tem so lahko lokalni znaki manj izraženi, izrazita pa sta bolečina in gnojni izcedek. Pri pregledu moramo natančno oceniti prizadetost živcev, kit, kosti in sklepov. Pri vsakem bolniku je potrebno pridobiti podatke o cepljenju proti tetanusu in ustrezno ukrepati. Pri ugrizu živali je potrebno pomisliti tudi na možnost okužbe z virusom stekline, pri človeškem ugrizu pa možnost prenosa virusov HIV, HBV in HCV. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2 (1, 2, 3).

Okužbe kroničnih ran

O kronični rani govorimo, kadar se rana celi dlje od 4-6 tednov. Vrste kroničnih ran so: venska razjeda, arterijska razjeda, razjeda zaradi pritiska (preležanina) in razjeda na diabetičnem stopalu. Nevarnost za okužbo naraste, ko se v rani poveča število virulentnih bakterij, ali ko se zmanjša bolnikova odpornost. Okužbe najpogosteje povzročajo bakterije, ki so del normalne bakterijske flore kože in prebavil. Pogosto povzročajo več bakterij. Opredeleto okužbe pogosto temelji na klinični presoji, ki ni vedno zanesljiva. Ker je večina ran kolonizirana s številnimi bakterijami, je pogosto težko ločiti med kolonizacijo in okužbo. Značilni znaki okužbe so pogosto slabo izraženi ali

odsojni, prav tako si pogosto težko pomagamo z laboratorijskimi pokazatelji vnetja. Pred odvzemom brisa je potrebno rano očistiti s sterilno fiziološko raztopino, odstraniti odmrlo tkivo in vzeti bris blizu okuženega mesta. Večjo vrednost pa ima bakteriološki in/ali histološki pregled tkiva. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2. Natančnejši podatki presegajo potrebe tega prispevka, zato je predstavljeno izkustveno zdravljenje okužbe kronične rane brez predhodnega antibiotičnega zdravljenja z blagim ali hudim potekom in zdravljenje po prehodnem antibiotičnem zdravljenju z blagim potekom. Zdravljenje okužb z odpornimi bakterijami presega potrebe tega prispevka (1, 2, 3).

Nekrotizirajoči fasciitis

Nekrotizirajoči fasciitis je redka huda okužba podkožnih mehkih tkiv, površinskih (in tudi globokih) mišičnih ovojníc z 20-47 % smrtnostjo. Prizadene lahko katerikoli del telesa, najpogosteje pa okončine. Nastane najpogosteje po manjši poškodbi, vbodni rani, kirurškem posegu, razjedi ali perforaciji črevesja. Delimo ga na:

- tip I, polimikrobna okužba, kjer je vsaj eden izmed povzročiteljev anaerob (najpogosteje *Bacteroides spp.* ali *Peptostreptococcus spp.*); pogosteje prizadene trebušno steno, presredek, pooperativne rane;
- tip II (hemolitična streptokokna gangrena), kjer je streptokok skupine A (*S. pyogenes*) dokazan samostojno ali skupaj z drugimi povzročitelji; pogosteje prizadene okončine (1,3).

Posebna oblika nekrotizirajočega fasciitisa je Fournierjeva gangrena, ki lahko prizadene moške genitalije in presredek obeh spolov, in katere pomembni povzročitelji so anaerobi skupaj z drugimi po Gramu pozitivnimi in negativnimi mikroorganizmi. Druge posebne oblike nekrotizirajočega fasciitisa so: kraniofacialni, cervikalni. Nekrotizirajoči fasciitis se začne nenadoma z mrzlico in vročino ter lahko privede do nepovratnega septičnega šoka z večorgansko odpovedjo. Prizadeto področje je pordelo, oteklo, z ostrimi robovi, vroče, sijoče ter izrazito občutljivo in boleče. Bolezen hitro napreduje v nekaj urah ali dneh, koža postane sivo-modra, nastanejo mehurji in gangrena kože. Opozoriti je potrebno, da so včasih kožne spremembe odsotne ali zgolj minimalne in nesorazmerne splošni prizadetosti bolnika. Oteklina in edem lahko privede do nastanka kompartment sindroma. Z laboratorijskimi preiskavami ugotovimo levkocitozo z visokim deležem nezrelih nevtrofilnih granulocitov, značilna je tudi limfopenija. Navadno je povečana koncentracija CRP, možne so še trombocitopenija, anemija, hipokalcemija, hiponatriemija, hiperbilirubinemija, povišane vrednosti aminotransferaz in kreatinina. Povzročitelja lahko dokažemo v hemokulturi ali brisu prizadetega mesta. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2 (1, 2, 3, 5).

Miozitis in mionekroza

V sklopu miozitisov in mionekroz so najpomembnejše:

- Piomiozitis, ki je bakterijsko vnetje skeletne mišice, najpogosteje povzročeno s *S. aureus*, ki doseže mišico preko penetrantne poškodbe, neposrednega širjenja iz okoliških tkiv in redko hematogeno. Pogosto je v anamnezi pred okužbo topa poškodba ali težka vadba. Bolezen se začne z blago povišano telesno temperaturo, lokalno bolečino in občutljivostjo. V 10-21 dneh bolezen napreduje in lokalni ter sistemski simptomi in znaki postanejo bolj izraziti. Laboratorijsko ugotavljamo zvišane laboratorijske pokazatelje vnetja, bolezen pa potrdimo s slikovno diagnostiko (ultrazvočno, MRI, CT). Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2.
- Nekrozantni miozitis povzročen s streptokokom skupine A je huda hitro napredujoča bolezen, ki jo povzroča *S. pyogenes* in prizadene mišico ter lahko tudi kožo. Klinična slika je podobna piomiozitisu in nekrotizirajočemu fasciitisu. Laboratorijsko ugotavljamo zvišane

laboratorijske pokazatelje vnetja, bolezen pa potrdimo s slikovno diagnostiko (ultrazvočno, MRI, CT). Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2.

- Plinska gangrena (klostridijska mionekroza) je hitro napredujoča in življenje ogrožajoča okužba skeletnih mišic, ki jo povzročajo klostridiji (najpogosteje *Clostridium perfringens*). Pogosto je povezana z mišično poškodbo in umazano rano, redko pa s kirurškim posegom (travmatska plinska gangrena). Včasih ni jasnega mesta poškodbe (atravmatska plinska gangrena, *Clostridium septicum*). Glavni simptom je bolečina, katere jakost hitro napreduje. Bolnik je hudo bolan, bled in poten. Spremljajoči znaki so hipotenzija, tahikardija, motnje zavesti idr. Mišica je otekla in napeta, iz rane izteka smrdljiv izcedek, v katerem so mehurčki, zaradi nekroz kasneje postane rana zeleno-črna. Koža je sprva bleda, nato vijolično-rdeča. V podkožju je čutiti krepitacije, značilen je tudi vonj (sladkobno zaudarjajoč). Na bolezen posumimo na podlagi klinične slike, v laboratorijskih izvidih so povišani laboratorijski pokazatelji vnetja z znaki večorganske odpovedi, pomagamo si lahko s slikovnimi preiskavami, ki pa nimajo prednosti pred kirurškim pregledom. Povzročitelja dokažemo v tkivu ali hemokulturi. Vzorec tkiva je potrebno poslati tudi na histološki pregled. Zdravljenje je zapisano v tabelah 1 in 2.
- Akutno rabdomiolizo lahko povzročijo: gripa, parainfluenza, adenovirusi, koronavirusi, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, HIV, EBV, CMV, denga idr. (1, 2, 3).

Zdravljenje okužb mehkih tkiv in kože

Tabela 1: Zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv (1,6)

	Lokacija	Sistemsko zdravljenje	Lokalno in drugo zdravljenje
Impetigo	Ambulantno	Ni potrebno, razen če se je bolezen zelo razširila ali je prišlo do zapleta.	Čiščenje sprememb, odstranjevanje krast, večkrat dnevno uporabljamo obkladke s fiziološko raztopino. Mupirocin ali fucidin lokalno 3x/dan pri odraslih, mupirocin, lokalno 3x/dan pri otrocih
Folikulitis	Ambulantno	Ni potrebno, razen če se je bolezen zelo razširila ali je prišlo do zapleta.	Redno umivanje rok. Bolniki se morajo izogibati britju kože vsaj mesec dni ali dokler se kožne spremembe ne zacelijo.
Furunkel, karbunkel	Ambulantno	Ni potrebno, razen če ima bolnik sistemske znake vnetja, gre za obsežno vnetje okolice, pri bolnikih z imunsko oslabelostjo in furunklih obraza.	Heksaklorofenske kopeli, poostren higienski režim, pranje oblačil, menjava posteljnega perila in brisač, natančne preveze. Kirurško zdravljenje je potrebno v primeru večjih furunklov in karbunklov.
Kožni ognojek (absces)	Ambulantno	Sistemsko zdravljenje je potrebno le redko (pri bolnikih s sistemskimi znaki vnetja, z imunsko oslabelostjo, s sladkorno boleznijo, pri širjenju v okolico, pri sumu na bakteriemijo, pri bolnikih z vsadki).	Kirurško zdravljenje je primarni način zdravljenja.
Šen	Ambulantno, redko v bolnišnici	Zdravljenje je sistemsko s peroralnim antibiotikom; v nekaterih primerih, ko je bolnik huje bolan ali ima šen obraza s širjenjem proti očesu, je potrebno intravenozno zdravljenje.	Mrzli obkladki s fiziološki raztopino, mirovanje, dvig prizadetega dela telesa, nega kože v okolici vnetja z mastno kremo. Kirurško zdravljenje je potrebno v primeru zapletov.
Celulitis	Ambulantno, redko v bolnišnici	Zdravljenje je sistemsko s peroralnim antibiotikom; v nekaterih primerih, ko je bolnik huje bolan, je potrebno intravenozno zdravljenje.	Mrzli obkladki s fiziološki raztopino, mirovanje, dvig prizadetega dela telesa, zdravljenje okužb med prsti, dobra higiena, nega kože v okolici vnetja z mastno kremo in uporaba kompresijske nogavice. Kirurško zdravljenje je potrebno v primeru zapletov.

Ugriz živali in človeka	Ambulantno, redko v bolnišnici	Kadar znaki vnetja niso izraženi, se za antibiotično zaščitno zdravljenje odločimo, če težko ocenimo ali je prišlo do okužbe, pri bolnikih s srednje hudimi do hudimi ranami z obsežnejšo poškodbo in okolno oteklino, pri ranah na roki oziroma v bližini sklepa ali kosti, pri bolnikih z imunsko oslabeledostjo. Vedno predpišemo antibiotično zaščitno zdravljenje pri ugrizu človeka. Osebam, ki imajo izražene znake vnetja predpišemo antibiotično zdravljenje.	Rano temeljito izperemo z milom in vodo, jo razkužimo in pokrijemo. V primeru golobjih ran je potrebna kirurška oskrba, prav tako je potrebno kirurško zdravljenje, če se stanje poslabša kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju in pri ranah v predelu obraza.
Okužbe kroničnih ran	Ambulantno, redko v bolnišnici	Antibiotiki imajo zaradi slabega prodiranja manjšo vlogo in jih uporabljamo ob sistemskih znakih okužbe, obsežni prizadetosti mehkih tkiv in ob sumu na osteomielitis.	Bistvenega pomena je dobra lokalna oskrba rane in pravočasna kirurška odstranitev mrtvin.
Nekrotizirajoči fasciitis	V bolnišnici	Zdravljenje s sistemskim antibiotikom je nujno.	Kirurško zdravljenje s takojšnjo odstranitvijo mrtvin ter vzpostavitev široke drenaže je nujno.
Piomiozitis	V bolnišnici	Zdravljenje s sistemskim antibiotikom je nujno.	Kirurško zdravljenje je nujno.
Nekrozantni miozitis povzročen s streptokokom skupine A	V bolnišnici	Zdravljenje s sistemskim antibiotikom je nujno. Antibiotični terapiji dodamo intravenske imunoglobuline.	Kirurško zdravljenje je nujno.
Plinska gangrena (klostridijska mionekroza)	V bolnišnici	Zdravljenje s sistemskim antibiotikom je nujno.	Kirurško zdravljenje je nujno.

Tabela 2: Izkustveno antibiotično zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv, vsi odmerki vejajo za bolnike z normalno ledvično in jetrno funkcijo (1,2,6)

Bolezen	Izbira	Intravensko zdravljenje odraslih	Intravensko zdravljenje otrok (mg/kg/dan: dnevno število odmerkov)	Peroralno zdravljenje odraslih	Peroralno zdravljenje otrok (mg/kg/dan: dnevno št. odmerkov)	Trajanje zdravljenja
Impetigo	I	/	/	/	/	/
	A	/	/	/	/	/
Folikulitis, furunkel, karbunkel	I	/	/	flukloksacilin 500 mg/6h	flukloksacilin 50-100: 4	7 dni
	A	/	/	klindamicin 300-450 mg/8h	klindamicin 30: 3 cefaleksin 50-75: 4	5-7 dni
Kožni ognojek (absces)	I	flukloksacilin 2g/6h	flukloksacilin 150: 4	flukloksacilin 500-1000 mg/6h ^b	flukloksacilin 50-100: 4	7-10 dni
	A	klindamicin 600-900 mg/8h amoksicilin/ klavulanska kislina 1000/200 mg/8h	klindamicin 30: 3	klindamicin 300-450 mg/8h amoksicilin/ klavulanska kislina 875/125 mg/12h	klindamicin 30: 3 cefaleksin 50-75: 4	
Šen	I	penicilin G 1-2 M IE/6h	penicilin G 100.000 IE/kg: 4	penicilin V 1-1,5M IE/8h	penicilin V 50.000 IE/kg: 3	7-10 dni
	A	klindamicin 600-900 mg/8h		klindamicin 300-450 mg/8h	midekamicin 40: 4	
				midekamicin 400 mg/8h klaritromicin 250-500 mg/12h	klaritromicin 15: 2	
Celulitis (<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>)	I	flukloksacilin 2g/6h	flukloksacilin 150: 4	flukloksacilin 500-1000 mg/6h	flukloksacilin 50-100: 4	7-10 dni
	A	klindamicin 600-900 mg/8h amoksicilin/klavulanska kislina 1000/200 mg/8h moksifloksacin 400 mg/24h levofloksacin 500 mg/12h	klindamicin 30: 3	klindamicin 300-450 mg/8h	klindamicin 30: 3	10 dni
				amoksicilin/klavulanska kislina 875/125 mg/12h		
				moksifloksacin 400 mg/24h		
				levofloksacin 500 mg/12h		

Celulitis (MRSA)	I	linezolid 600 mg/12h	linezolid 30: 3	linezolid 600 mg/12h	linezolid 30: 3	
	A	daptomicin 4 mg/kg/24h				
Ugriz živali ali človeka	A	amoksisilin/klavulanska kislina 1000/200 mg/8h	amoksisilin/klavulanska kislina 100/20: 4	amoksisilin/klavulanska kislina 875/125 mg/12h	amoksisilin/klavulanska kislina 45/6, 4: 2	Zaščitno zdravljenje 3-5 dni; sicer 7-10 dni
	I	klindamicin 300-600 mg/8h + ciprofloksacin 400 mg/12h (le v primeru živalskega ugriza)	trimetoprim/sulfametoksazol 8/40: 2 + klindamicin 30-40:3-4	klindamicin 300-600 mg/8h + ciprofloksacin 500 mg/12h (le v primeru živalskega ugriza)	trimetoprim/sulfametoksazol 8/40: 2 + klindamicin 30-40:3-4	
Okužbe kroničnih ran (glej besedilo)	I	amoksisilin/klavulanska kislina 1000/200 mg/8h		amoksisilin/klavulanska kislina 875/125 mg/12h		10-14 dni
	A	moksifloksacin 400 mg/24h		moksifloksacin 400 mg/24h		
		levofloksacin 500 mg/12-24h		levofloksacin 500 mg/12-24h		
				trimetoprim/sulfametoksazol 160/800/12h		
Nekrotizirajoči fasciitis tipa I, Fournierjeva gangrena	I	ampicilin 3 g/6h + gentamicin 5 mg/kg/24h + metronidazol 500 mg/8h ^b ali klindamicin 600-900 mg/8h ^b	ampicilin 200: 4 + gentamicin 5: 1-3 + metronidazol 30: 3 ali klindamicin 40: 4	/	/	14 dni
	A	imipenem 500 mg/6h do 1 g/8h	imipenem 100: 4			
		meropenem 1 g/8h	meropenem 120: 3			
Nekrotizirajoči fasciitis tipa II	I	penicillin G 5 M IE/6h ^b + klindamicin 600-900 mg/8h	penicillin G 250.000 IE: 4 + klindamicin 40: 4	/	/	
		ceftriakson 2 g/24h + klindamicin 600-900 mg/8h				
	A	imipenem 500 mg/6h do 1 g/8h	imipenem 100: 4			
		meropenem 1 g/8h	meropenem 120: 3			

Piomiozitis	I	flukloksacilin 2 g/6h	flukloksacilin 150: 4	/	/	14 dni
	A	klindamicin 600 mg/6-8h i.v.	klindamicin 40: 3-4			
		vankomicin 1 g/12h				
		cefazolin 2 g/8h i.v.				
Nekrozantni miozitis povzročen s streptokokom skupine A	I	penicilin G 5 M IE/6h + klindamicin 600-900 mg/8h ^b ± gentamicin 5 mg/kg/24h ± intravenski imunoglobulini 2 g/kg 1x, nato še 1x po 48 urah, če je bolnik nestabilen	penicilin G 250.000 IE: 4 + klindamicin 40: 4 ± gentamicin 5-7,5: 1	/	/	14 dni
		ceftriakson 2 g/24h + klindamicin 600-900 mg/8h ^b ± gentamicin 5 mg/kg/24h ± intravenski imunoglobulini 2 g/kg 1x, nato še 1x po 48 urah, če je bolnik nestabilen				
	A	imipenem 500 mg/6h do 1 g/8h	imipenem 100: 4			
		meropenem 1 g/8h	meropenem 120: 3 ^b			
	Plinska gangrena (klostridijska mionekroza)	I	penicilin G 5 M IE/6h	penicilin G 250.000 IE/kg:4	/	
A		klindamicin 600-900 mg/8h	klindamicin 40 mg: 3-4			

I = najprimernejši antibiotik; A = alternativni antibiotik; i.v. = intravensko; p.o.= per os; IE = mednarodne enote; M = milijon; a = odmerek pri odraslem z normalno ledvično in jetrno funkcijo; b = odmerek pri otroku z normalno ledvično in jetrno funkcijo.

Sindrom toksičnega šoka

Uvod

Sindrom toksičnega šoka je definiran kot »fulminantno potekajoča večorganska bolezen, ki jo povzročijo stafilokokni ali streptokokni eksotoksini« (1). Je hitro napredujoča bolezen, ki lahko vodi v septični šok. Značilno je luščenje kože in večorganska prizadetost (7).

Patofiziologija in etiologija

Stafilokokni sindrom toksičnega šoka razdelimo na tistega, ki je povezan z menstruacijo in tistega, ki ni povezan z menstruacijo. Povzročajo ga sevi *S. aureus*, ki tvorijo eksotoksin, imenovan toksin sindroma toksičnega šoka. Stafilokokni sindrom toksičnega šoka povezan z menstruacijo je bil prvič opisan pri uporabi posebnih tamponov z veliko vpojnostjo. Z umikom le teh, se je pojavnost zmanjšala. Sindrom, ki ni povezan z menstruacijo, pa se lahko pojavi po različnih posegih v področju rodim pri ženskah, koloniziranih s *S. aureus*. Pogosto je pridobljen v bolnišnici in povezan z jemanjem antibiotikov. Lahko se razvije tudi pri moških po različnih okužbah kože in kirurških posegih (1, 7, 8).

Streptokokni sindrom toksičnega šoka se pogosteje pojavi pri otrocih in starejših, tistih z oslabiljenim imunskim sistemom, kroničnimi boleznimi, predhodno okuženimi z virusom influence A in uporabniki NSAR. Najpogosteje se začne kot okužba kože. Povzročajo ga pirogeni eksotoksini invazivnih tipov beta-hemolitičnega streptokoka skupine A (1, 7, 8).

Bakterija *S. aureus* izloča toksin, ki se razširi po telesu (toksemija). Pri streptokoknem sindromu pa pride do vdora bakterij v kri, kjer se izloča toksin (bakteriemija in toksemija) (1).

Klinična slika

Stafilokokni sindrom poteka s fulminantnim začetkom (tabela 3). Pojavijo se močne bolečine v mišicah, vročina, bruhanje in driska. Na tej točki je pomembno, da simptomov ne pripišemo virozi (7). Pomemben podatek je menstruacija ali ginekološki posegi. Nekaj ur po začetku se pojavi makulopapulozni izpuščaj in difuzna rdečina. Prisotna je tudi oteklina udov. Prisotna je prizadetosti centralnega živčevja z motnjo zavesti. Če gre za povezavo z menstruacijo, lahko opazimo močno otečen in pordel presredek, z otečeno in pordelo sluznico nožnice in materničnega vratu z razjedami in izcedkom. V prvih 48 urah bolnika ogroža hipovolemični šok. Po stabilizaciji pa je nadaljnji potek blažji, z normalizacijo telesne temperature v 72 urah. Izpuščaj zbledi v 7 dneh. Drobnost luščenje kože, se začne po 72 urah na obrazu in telesu, značilno luščenje na dlaneh, podplatih in prstih pa se začne 10.- 21. dan. Sindrom toksičnega šoka lahko poteka tudi v blažji obliki (1, 7, 8, 9).

Tabela 3: Simptomi in znaki stafilokoknega sindroma toksičnega šoka (1)

Vročina nad 38,9°C
Sistolični krvni tlak pod 90 mmHg
Izpuščaj, ki mu sledi luščenje na dlaneh ali podplatih
Prizadetost najmanj treh naštetih organov ali organskih sistemov:
Prebavila: bruhanje, driska
Mišice: hude bolečine ali povečana aktivnost kreatinin kinaze (5x nad normalno vrednostjo)
Hiperemija sluznic (nožnica, očesne veznice, žrelo)
Ledvična okvara: vrednost serumskega kreatinina vsaj 2x nad normalno vrednostjo, piurija, odsotnost okužbe sečil
Jetra: vrednost bilirubina, AST in ALT vsaj 2x večje od zgornje normalne vrednosti
Kri: trombocitopenija
Osrednjo živčevje: motnja zavesti brez žariščnih nevroloških znakov

Streptokokni sindrom toksičnega šoka poteka podobno. Pri 80 % bolnikov sprva ugotovimo okužbo mehkih tkiv, ki napreduje do nekrotizirajočega fasciitisa in miozitisa. Pozorni moramo biti na lokalizirano močno bolečino na vstopnem mestu. Pri 20 % bolnikov kot možen vir okužbe navajajo endooftalmitis, peritonitis, miokarditis ali perikarditis. Možna je tudi povezava z gripo (1, 7, 8).

Diagnoza

Diagnoza je klinična, potrdimo jo z osamitvijo bakterije. *S. aureus* osamimo iz brisa materničnega vratu ali nožnice in ga dokažemo pri 98 % žensk z menstrualnim sindromom toksičnega šoka. Ob sumu na sindrom toksičnega šoka, je potrebno opraviti laboratorijske preiskave, v katerih opazimo levkocitozo, anemijo, trombocitopenijo, hiponatriemijo, hipoalbuminemijo, povišan jetrne teste, zvišano kreatinin kinazo in metabolno acidozo. Opazimo tudi motnje koagulacije v smislu povišane INR in aPTČ. Odvzamemo hemokulture in vzorce tkiv iz možnih okuženih mest (maternični vrat, nožnica, rane, tkivo). V primeru dihalne stiske opravimo rentgen pljuč, kjer lahko opazimo pljučni edem ali akutni sindrom dihalne stiske. Slikovna diagnostika v primeru streptokoknega sindroma lahko podceni globino dogajanja, saj streptokoki skupina A ne tvorijo plina in abscesov. Za oceno globine dogajanja in nadaljnjo terapijo se konzultiramo s kirurgom. V primeru nekrektomije je potrebna histološka preiskava tkiva (1, 7, 8, 9). Diagnostična merila za potrditev streptokoknega sindroma toksičnega šoka so prikazana v tabeli 4.

Tabela 4: Diagnostična merila za potrditev streptokoknega sindroma toksičnega šoka (1)

Dokaz streptokokne okužbe
Dokazana: osamitev streptokoka iz sterilnega tkiva ali tekočine
Verjetna: osamitev streptokoka iz nesterilnega mesta
Dokaz prizadetosti bolnika:
sistolni tlak <90 mmHg
Vsaj dva od naštetih znakov bolezni:
Prizadetost ledvic (koncentracija kreatinina >170 Umol/L; za otroke in bolnike s prehodno okvaro ledvic koncentracija kreatinina večja kot dvakratna izhodiščna vrednost)
Motnje v strjevanju krvi: število trombocitov <100x10 ⁹ /L ali diseminirana intravaskularna koagulacija
Jetrna okvara
Akutni sindrom dihalne stiske ali obojestranski infiltrati s hipoksemijo v odsotnosti srčnega popuščanja ali generaliziran edem s plevralnim izlivom ali ascitesom zaradi povečane prepustnosti kapilar ali hipoalbuminemije
Generalizirani eritematozni makularni izpuščaji, ki se lahko lušči
Nekroza mehkih tkiv

Zdravljenje

V primeru stafilokoknega sindroma toksičnega šoka, je potrebna odstranitev morebitnega tampona. V primeru streptokoknega sindroma toksičnega šoka, je potrebna čim hitrejša odstranitev nekrotičnega tkiva, ki je vir okužbe. Konzultiramo kirurga, ki opravi eksploracijo in po potrebi obsežno nekrektomijo.

Začetno antibiotično zdravljenje je izkustveno z antibiotiki širokega spektra delovanja. Ob dokazani okužbi s stafilokoki ali streptokoki nadaljujemo z usmerjenim zdravljenjem. Izbor antibiotične terapije je prikazan v tabeli 5. Potrebno je tudi podporno simptomatsko zdravljenje (hipovolemičnega) šoka in večorganske odpovedi (nadomeščanje tekočin, vazopresorji, korekcija elektrolitskih in motenj acidobaznega ravnovesja, dihalna podpora). Nadaljnjo zdravljenje v večini primerov poteka v enoti intenzivne terapije (1, 7, 8)

Tabela 5: Izkustveno in usmerjeno zdravljenje sindroma toksičnega šoka, vsi odmerki vejajo za bolnike z normalno ledvično in jetrno funkcijo (6).

Bolezen	Izbira	Intravensko zdravljenje odraslih	Trajanje zdravljenja
S. Pyogenes	I	penicilin G IV 200.000-400.000 IE/kg:4-6 + klindamicin IV 45 mg/kg/dan:3	14 dni
	A	cefazolin IV 150 mg/kg/dan:3 ALI vankomicin IV 40 mg/kg/dan:4 + klindamicin IV 40 mg/kg/dan:3	14 dni

S. Aureus	I	flukloksacilin IV 200 mg/kg/dan:4	14 dni
	A	cefazolin IV 150 mg/kg/dan:3 ALI vankomicin IV 40 mg/kg/dan:4	14 dni

Reference

1. Arnež M, Beović B, Čižman M, et al. Infekcijske bolezni. 1st ed. Tomažič J, Strle F, editors. Vol. 2014/2015. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 616.
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 2.
3. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2015 Sep 15;61 Suppl 2:S69–78.
4. Frazee Bradley. Skin and Soft Tissue Infections. In: Mattu A, Swadron S, editors. CorePendum. Burbank, CA: CorePendum, LLC. <https://www.emrap.org/corependium/chapter/reccdy8LphKETYSjxq/Skin-and-Soft-Tissue-Infections#h.35nkun2>. Updated October 20, 2020. Accessed May 25, 2022.
5. Wyatt JP, editor. Oxford handbook of emergency medicine. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006. 743.
6. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Vol. 2013. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva.
7. Long B. Toxic Shock Syndrome: Keys in Diagnosis and Management. Gottlieb M, editor Emdocs. <http://www.emdocs.net/toxic-shock-syndrome-keys-in-diagnosis-and-management/> Updated June 25, 2018. Accessed May 25, 2022.
8. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. J Emerg Med. 2018 Jun;54(6):807-814.
9. Nickson C. Staphylococcal Toxic Shock Syndrome <https://litfl.com/staphylococcal-toxic-shock-syndrome/> Updated November 3, 2020. Accessed May 25, 2022.

Okužbe osrednjega živčevja

Avtor: **Timotej Šuc**¹, dr. med.

1) Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Ljubljana, Bohoričeva 4, Ljubljana

Recenzent: **Tomaž Vovko**², dr. med.

2) Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana

Uvod

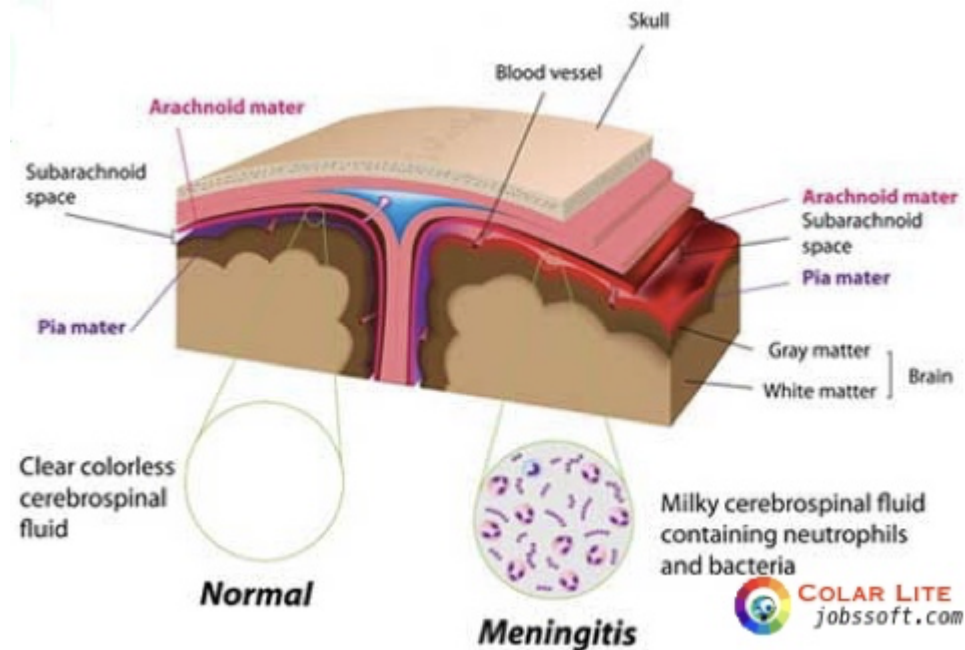
Okužba osrednjega živčevja (OOŽ) je **difuzno ali lokalizirano vnetje možganskih ovojnic in možganskega tkiva**. Ima zelo različen kliničen potek, od blage pa do življenje ogrožajoče bolezni. Natančna etiološka opredelitev okužbe je ključnega pomena za pravilno ukrepanje. OOŽ je posledica vdora mikroorganizmov v sterilno okolje možganske tekočine in možganskega tkiva, kjer sprožijo vnetni odziv s porastom števila celic v likvorju. Gre za široko skupino bolezni in dokaj pogost vzrok obiska urgentne ambulante in sprejema v bolnišnico ali na oddelek za intenzivno zdravljenje. Najpogostejši povzročitelji so virusi, sledijo bakterije, glive in zajedavci. OOŽ se lahko pokaže z različnimi kliničnimi sindromi, katerih klinični znaki se med seboj prepletajo. Makroskopski in biokemični pregled možganske tekočine z usmerjenimi mikrobiološkimi preiskavami je ključnega pomena za dokončno potrditev vnetja, opredelitev vrste povzročitelja in usmerjeno zdravljenje. Pri okužbah s piogenimi bakterijami - tj. akutnem bakterijskem meningitisu, ki je življenje ogrožajoče stanje, je možganska tekočina običajno motna, zato lahko govorimo tudi o gnojnem meningitisu. Druga skupina so bolniki s seroznim meningitisom, pri katerem likvor vidno ni spremenjen in ga večinoma povzročajo virusi (etiološko opredelimo 30-65 % seroznih meningitisev, v približno 50 % so povzročitelji enterovirusi, med meningoencefalitisi pa najpogosteje dokažemo herpesvirese). Bakterijski povzročitelji seroznega meningitisa so redkejši. Za razliko od virusnih okužb, ki jih najpogosteje zdravimo **simptomatsko** (pomembna izjema so herpesvirusi), je za uspešno zdravljenje bakterijskih OOŽ pomembna hitra izbira ustreznega **protimikrobnega zdravila**. Ob prvem ambulantnem stiku z bolnikom, ki ima OOŽ so običajno v ospredju sistemske znaki okužbe s **povišano telesno temperaturo, glavobol in slabost**. Glavobol je eden najpogostejših, vendar nespecifičnih simptomov prisotnih pri OOŽ. V njegov nastanek je vpletenih več patogenetskih mehanizmov. Značilnosti glavobola pri okužbah v osrednjem živčevju so heterogene, zato na podlagi njegovih lastnosti ne moramo sklepati na etiologijo vnetja, lahko pa nam je deloma v pomoč pri diferencialni diagnozi in pri odločitvah o nadaljnjih terapevtskih ukrepih. Pri OOŽ je glavobol navadno prvi in hkrati eden najpogostejših simptomov, ki ga navajajo bolniki. Pojav novo nastalega glavobola, ki je difuzen in pulzirajoč, hkrati pa je pridružena povišana telesna temperatura, je tudi ob negativnih meningealnih znakih (otrplost tilnika, Kernigov znak, Brudzinskijev znak) diferencialno diagnostično izredno sumljiv za OOŽ. Predvsem pri dojenčkih in starejših so meningealni znaki pogosto odsotni (senzitivnost 5-27 %, specifičnost 90-100 %) (1, 2). Značilnosti glavobola se nekoliko razlikujejo glede na anatomsko lokalizacijo vnetja. Pri meningitiseh je tako glavobol večkrat opredeljen kot hud, generaliziran in/ali pulzirajoč. Glavobol pri bolnikih z možganskim abscesom je navadno top in je lahko prisoten le na strani abscesa. Njegov pojav je bodisi nenaden bodisi postopen. Prisotnost drugih nevroloških znakov je odvisna od povzročitelja in lokacije vnetja. Pomembno je, da pri bolniku s **hudim novonastalim glavobolom in povišano telesno temperaturo pomislimo na OOŽ** ter bolnika usmerimo v eno od

specialističnih ustanov, v katerih tovrstne okužbe obravnavajo. Ob **pridruženi motnji zavesti, žariščnih nevroloških znakih ali krčih je potrebna takojšnja obravnava**, saj to kaže na gnojni meningitis, encefalitis ali žariščno okužbo možganovine in je odlašanje z ustreznimi diagnostičnimi postopki in prepozno zdravljenje za bolnik lahko usodno.

Gnojni meningitis

Meningitis je vnetje možganskih ovojnic s povečanim številom levkocitov ($\geq 5 \times 10^6/l$) v možganski tekočini. Pri gojnem meningitisu je likvor običajno na pogled moten ali gnojen, koncentracija levkocitov je praviloma več kot $2000 \times 10^6/l$, prevladujejo nevtrofilci, povzročajo ga **piogene bakterije**, značilna je znižana koncentracija glukoze v likvorju (pod $\frac{1}{3}$ serumske glukoze) in visoka koncentracija beljakovin. Pri **seroznem meningitisu** je koncentracija običajno manjša od $1000 \times 10^6/l$, prevladujejo limfociti, najpogosteje so **vzrok virusi**, redkeje nekatere bakterije, glive, paraziti. Vir najpogostejšega gnojnega meningitisa (*Streptococcus pneumoniae* ali pnevmokok) so običajno asimptomatski nosilci, okužba se prenaša kapljično (posredno ali neposredno), za meningokokni meningitis pa je značilna nalezljivost, zato lahko zboli več ljudi, ki so bili v bližnjih stikih. Cepljenje učinkovito zmanjša pojavljanje gojnih meningitsov, zaradi cepljenja proti *Haemophilus influenzae* tip B je slednji meningitis v razvitih državah redek.

Slika 1: Shematski prikaz anatomije in značilnosti cerebrospinalne tekočine pri meningitisu



Ocenjuje se, da je incidenca akutnega bakterijskega (ali gnojnega) meningitisa približno 3 do 4 primeri na 100 000 prebivalcev in je v razvitem svetu danes to predvsem bolezen odraslih ljudi. Najpogosteje ga povzročajo štiri bakterije: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* in *Haemophilus influenzae* tip B (Hib). Gnojni meningitis je najpogosteje

posledica **razsoja bakterij po krvi**. Ključnega pomena je **predhodna kolonizacija nosno-žrelnega predela** in prehod bakterij preko kolonizirane površine sluznic v kri. V likvorskem prostoru se bakterije dokaj nemoteno razmnožujejo, ker gre za "imunsko privilegirano" področje z nizko koncentracijo vnetnih celic, zmanjšano koncentracijo komplementa in imunoglobulinov. Posebna skupina so bolniki po poškodbi glave ali nevrokirurškem posegu. Bakterijski meningitis je lahko zaplet poškodbe lobanjskega dna in neposrednega stika likvorskega prostora z nosno votlino, srednjim ušesom ali obnosnimi votlinami. OOŽ se lahko pojavi zgodaj po poškodbi ali mesece oziroma celo leta kasneje. Zlom sprednje lobanjske kotanje in nastanek likvor fistule se posredno kaže z iztokom likvorja preko nosu, kar lahko zamenjamo z običajnim nosnim izcedkom. Z določitvijo sladkorja v izcedku lahko vzrok natančneje opredelimo (v nosnem izcedku je glukoza nedoločljiva oziroma je njena koncentracija nizka). Bakterijski meningitis pri bolnikih po nevrokirurškem posegu ima pogosto neznatne klinične znake z nevrološkimi okvarami, ki se prepletajo z osnovno boleznijo in jih v zgodnjem postoperativnem poteku tudi sicer lahko pričakujemo. Povišana telesna temperatura in podaljšana ali ponovno nastala motnja zavesti z zmedenostjo so kriteriji, ki pri nevrokirurških bolnikih zahtevajo usmerjeno diagnostiko za izključitev bakterijske OOŽ.

Klinična slika in prognoza

Večina bolnikov z gnojnim meningitisom ima vročino in glavobol. Nekateri težijo zaradi fotofobije s slabostjo in bruhanjem. Hitro se pojavijo znaki, ki so posledica prizadetosti možganskega tkiva (tj. encefalitis), kot so nemir, zmedenost in motnje zavesti, ki se sprva kažejo kot zaspanost in se lahko v nekaj urah stopnjujejo do kome. Meningitisni znaki so v večini prisotni, ne pa vedno. **Klasična klinična triada (vročina, otrplost zatilja in spremenjen mentalni status)** je prisotna pri manj kot polovici bolnikov (3), vendar pa sta pri 95 % prisotna vsaj dva izmed naslednjih štirih znakov: vročina, glavobol, otrpel tilnik in **spremenjen mentalni status** (3). Poleg meningitisnih znakov in motenj zavesti se lahko, vendar redkeje, pojavijo znaki žariščne prizadetosti OŽ – generalizirani tonično-klonični krči, hemipareza, prizadetost možganskih živcev itd. Najpogosteje gre za prizadetost III., IV., VI. in VII. možganskega živca. Zaradi napredovanja bolezni narašča znotrajlobanjski tlak, ki se ob motnjah zavesti posredno kaže s porastom krvnega tlaka, z bradikardijo, nepravilnim vzorcem dihanja in s širokimi, slabo odzivnimi ali neodzivnimi zenicami. Pri **meningokoknem meningitisu** so poleg naštetega značilne še **petehialne krvavitve** po koži. Izpuščaj je pogostejši pri otrocih in mlajših odraslih (<30 let). Kožne spremembe niso značilne samo za meningokokno okužbo, saj se podoben makulopapulozni izpuščaj, petehije ali purpura lahko pojavijo tudi pri tistih bolnikih s pnevmokoknim meningitisom ali Hib- meningitisom, ki nimajo vranice. Pri **starostnikih** z gnojnim meningitisom je **klinična slika bolezni pogosto neznačilna**. Telesna temperatura je lahko normalna ali zmerno zvišana, samo manjši del bolnikov ima glavobol; v ospredju so znaki duševne prizadetosti, nemir ali zmedenost. Meningitisne znake težje ocenimo, saj je globljevost vratu zaradi pogostih degenerativnih sprememb hrbtenice že sicer omejena. Pri bolnikih brez vranice gnojni meningitis poteka v fulminantni obliki z večorgansko prizadetostjo in veliko smrtnostjo že v nekaj urah po začetku bolezni.

Kljub razvoju medicine in obstoju številnih učinkovitih protimikrobnih zdravil je gnojni meningitis še vedno smrtno nevarna bolezen: v razvitem svetu je smrtnost med 10 in 30 %, v deželah v razvoju pa tudi do 60 %. Pri 30 % preživelih bolezni pusti različne posledice (sekvele), kot so okvara sluha, motnje govora, epilepsija, cerebralne ohromitve, duševna manjrazvitost, spominske motnje, motnje koncentracije, okvara možganskih živcev, slepota, hidrocefalus, pogosti glavoboli itd.

Slika 2: Meningokokni izpuščaj ne izgine ob pritisku



Diagnoza

Ob kliničnem sumu na OOŽ je ključna diagnostična preiskava **lumbalna punkcija (LP)** s pregledom likvorja. LP ni dovoljena pri motnjah v strjevanju krvi in v primeru vnetnega procesa na mestu posega. Pri bolnikih z žariščnimi nevrološkimi izpadi ali zastojno papilo pred lumbalno punkcijo opravimo **CT glave** (4); v tem primeru z izkustvenim antibiotičnim zdravljenjem pričnemo pred posegom. Posebna skupina bolnikov, pri katerih zaradi pogostejših žariščnih bolezenskih sprememb v možganih pred LP opravimo CT, so bolniki, okuženi z virusom HIV in imunsko oslabei bolniki. LP lahko opravimo že ambulantno in glede na izgled likvorja (bister ali moten) oziroma biokemični izvid bolnika sprejmemo v ustrezno specialistično ustanovo. Vedno določimo tudi koncentracijo levkocitov v periferni venski krvi, ki je povečana, pri čemer prevladujejo nevtrofilni levkociti. Tudi koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) je običajno povečana, prav tako koncentracija prokalcitonina (PCT).

Diferencialna diagnoza

Diferencialno diagnostično v poštev pridejo naslednje bolezni: možganski absces, možganski tumor, delirium tremens, subarahnoidna krvavitev, encefalitis, febrilne konvulzije, neinfekcijski vzroki meningitisa, vaskulitis osrednjega živčnega sistema, možganska kap, motnja zavesti druge etiologije.

Zdravljenje

Bakterijski gnojni meningitis je **urgentno stanje v infektologiji** in odlašanje z antibiotično terapijo je za bolnika usodno. Bolnike z gnojnim meningitisom praviloma zdravimo v bolnišnicah. Izjemoma bi lahko s protimikrobnim zdravljenjem ob utemeljenem sumu pričeli že v ambulanti ali na »terenu«, v kolikor prevoz v bolnišnico ni možen ali je zelo podaljšan. Zdravila za zdravljenje gnojnega meningitisa so navedena v Tabeli 1. Raziskave kažejo, da lahko sočasno zdravljenje gnojnega meningitisa z **antibiotikom in deksametazonom** (10 mg i.v.) (5,6) ugodno vpliva na potek in izhod OOŽ, ki ga bolnik običajno prejme sočasno ali 15 do 20 min pred antibiotično

terapijo - možna je uvedba tudi do 4h po začetnem odmerku antibiotika. Najpogostejši vzrok smrti je povišan intrakranialen pritisk. Poleg antibiotičnega zdravljenja je pomembno tudi dodatno podporno zdravljenje, ki je usmerjeno v ohranjanje funkcije vseh življenjsko pomembnih organov. Možganski edem pomembno zmanjša pretok skozi možgansko žilje ter lahko pripelje do herniacije možganov. Zato ob kliničnih znakih povišanega znotrajlobanjskega tlaka izvajamo ukrepe za zmanjševanje možganskega edema, dvignjeno vzglavje za 30 stopinj, hiperventilacija, osmotska terapija, uporaba vazoaktivnih zdravil za vzdrževanje ciljnega cerebralnega perfuzijskega pritiska, vzdrževanje normotermije) (6,7).

Tabela 1: Priporočila za izkustveno zdravljenje bolnikov z gnojnim meningitisom. (8)

starost	antibiotik	odmerek	trajanje zdravljenja
< 3 meseci	cefotaksim ali ceftriakson + ampicilin	200-300 mg/kg/dan 100 mg/kg/dan 200-400 mg/kg/dan	10-21 dni ¹
3 meseci - 50 let	cefotaksim ali ceftriakson	2 g/4h ² 2 g/12h ²	7-14 dni ¹
> 50 let, imunsko oslabei	cefotaksim ali ceftriakson + ampicilin +/- vankomicin	2 g/4h 2 g/12h 2 g/4h 500-750 mg/6h	7-21 dni ¹
po poškodbi glave	cefotaksim ali ceftriakson + kloksacilin	2 g/4h ² 2 g/12h ² 2 g/4h ²	14 dni

1 odvisno od povzročitelja
2 odrasli bolniki
3 dodatek vankomicina je potreben ob sumu na okužbo s pnevmokoki, ki so slabše občutljivi za cefalosporine III. generacije

Serozni meningitisi

Z razliko od gnojnega meningitisa, ki ga običajno povzročajo piogene bakterije, so vzroki seroznega meningitisa številčnejši in ne nujno infekcijske narave. Večino seroznih meningitisov povzročajo virusi.

Bakterijski serozni meningitisi

Bakterijski povzročitelji seroznega meningitisa so redkejši. Med njimi v Sloveniji prevladuje okužba z *Borrelia burgdorferi* sensu lato, povzročiteljico **lymske borelioze**. Pomembno je vedeti, da je likvor lahko bister in daje lažno sliko seroznega meningitisa tudi v zgodnjem poteku piogenih okužb osrednjega živčevja, ob parameningealnih bakterijskih vnetnih žariščih, v primeru delno oziroma nepravilno zdravljenega gnojnega meningitisa, ob infekcijskem endokarditisu ali sepsi. Med

ostalimi povzročitelji ali vzroki seroznega meningitisa so še glive in paraziti ter nekatere neinfekcijske bolezni.

Klinična slika seroznega bakterijskega meningitisa je dokaj neznačilna in pogosto podobna meningitisu, ki ga povzročajo virusi. Bolezen se začne nenadoma ali postopoma, poteka pa lahko tudi kot kronična okužba. Vendar z razliko od gnojnega meningitisa začetek običajno ni tako buren in stopnjevanje težav ne tako hitro. Večji del bolnikov z akutnim potekom okužbe ima povišano telesno temperaturo, glavobol, slabost in bruha. Meningealni znaki so nakazani ali izraziti, lahko so odsotni. Stopnja vnetja je odločilen element, ki vpliva na prisotnost ali odsotnost meningealnih znakov. Natančna ocena in opredelitev bakterijskega povzročitelja znotraj raznolike skupine bolnikov s seroznim meningitisom je ključnega pomena za ugoden izhod okužbe osrednjega živčevja. Lumbalna punkcija je odločilna preiskava s katero dokažemo vnetje. Za dokaz vrste povzročitelja opravimo specifične mikrobiološke preiskave. Diagnostične postopke dodatno usmerjajo še podatki kot so ugriz klopa z eritemom, prebolela pljučna tuberkuloza ali stik s tuberkuloznim bolnikom, rizični spolni stiki ipd.

Za razliko od virusnih okužb, ki jih najpogosteje zdravimo simptomatsko, je za uspešno zdravljenje bakterijskih okužb pomembna izbira ustreznega protimikrobnega zdravila.

Virusne okužbe osrednjega živčevja

Med virusnimi povzročitelji OOŽ so v Sloveniji so najpogostejši enterovirusi in virus klopnega meningoencefalitisa (KME). Potek bolezni je običajno blag, hude oblike so izjema. KME je v Sloveniji endemična bolezen, ki lahko poteka kot meningitis, meningoencefalitis ali meningoencefalomielitis. Drugi virusni povzročitelji meningitisa ali meningoencefalitisa so redki in se pri imunsko zdravih osebah z njimi srečujemo le občasno.

Enterovirusne okužbe osrednjega živčevja

Enterovirusne okužbe osrednjega živčevja so razširjene po vsem svetu. Na število okužb vplivajo geografski položaj, starost in socialno ekonomski položaj populacije. V našem okolju se najpogosteje pojavljajo poleti in zgodaj jeseni. Tri četrtine bolnikov je mlajših od 15 let. Inkubacija bolezni traja od 2 do 14 dni, običajno od 3 do 5 dni. Bolnik z enterovirusno okužbo izloča virus v izločkih žrela ter blatu že več dni pred pojavom simptomov. Encefalitis je redkejša oblika enterovirusnih okužb osrednjega živčevja, ki pa se lahko konča s smrtjo. Diagnozo enterovirusnega meningitisa potrdimo z mikrobiološkimi testi. Danes rutinsko uporabljamo metodo pomnoževanja nukleinskih kislin (PCR), s katero v vzorcu odvzete cerebrospinalne tekočine dokazujemo prisotnost virusnega genoma.

Klopni meningoencefalitis

KME je virusna bolezen osrednjega živčevja, ki je v Sloveniji endemična. Bolezen se pojavlja sezonsko, kar je povezano z biološko aktivnostjo klopov. Na leto dokažemo v Sloveniji okužbo z virusom KME pri nekaj sto bolnikih z meningitisom oziroma meningoencefalitisom. Bolezen se praviloma pojavlja od **aprila do novembra**, vrh doseže junija in julija. Inkubacija traja od 2 do 28 dni, običajno od **7 do 14 dni**. V približno dveh tretjinah je **potek bolezni dvofazen**. Prva faza traja en dan do osem dni ter se kaže z nespecifičnimi simptomi in znaki kot so utrujenost, zmerno povišana telesna temperatura, glavobol in bolečine v mišicah. V krvni sliki lahko ugotavljamo levkopenijo in trombocitopenijo. Simptomi so odraz viremije brez prizadetosti osrednjega živčevja in brez vnetnih sprememb v likvorju. V vmesnem obdobju enega do 20 dni, običajno enega tedna,

ko bolnik nima večjih težav, sledi drugi del bolezni, ki je posledica vdora virusa KME v osrednje živčevje, lahko v kombinaciji z imunskim odzivom. Bolnik ima znake meningitisa (glavobol, vročina, bruhanje, pogosto pozitivni meningealni znaki), meningoencefalitisa (motnje zavesti, zmedenost, nemir, tremor prstov rok) ali meningoencefalomielitisa (mlahave ohromitve, večkrat so prizadeti zgornji udi, pogosteje proksimalno). V krvni sliki lahko opazimo blago levkocitozo. 1 % do 2 % odraslih bolnikov, okuženih z virusom KME, umre. Pri 10 % do 15 % po bolezni ostanejo posledice (postencefalitisni sindrom) v obliki pogostih glavobolov, psihičnih motenj in prizadetosti možganskih živcev, pri 2 % do 10 % pa ostanejo pareze in atrofije v okviru mielitisa prizadetih mišičnih skupin. Težji potek bolezni opažamo pri odraslih, čeprav so posamezni primeri hudega meningoencefalitisa opisani tudi pri predšolskih otrocih. Težina bolezni se s starostjo stopnjuje, predvsem so ogroženi bolniki starejši od 60 let.

Pregled likvorja pri bolnikih s KME pokaže povečano število levkocitov, normalno koncentracijo sladkorja in zmerno povišano koncentracijo beljakovin. Zgodaj v poteku bolezni lahko število celic v likvorju izjemoma preseže $1000 \times 10^6/l$ s prevlado nevtrofilnih levkocitov, kar spominja na bakterijske meningitise. Število levkocitov v periferni venski krvi je predvsem v prvih dneh bolezni pogosto povišano s prevlado nevtrofilcev, vendar brez pomika v levo. Koncentracija CRP je lahko povečana in hitrost sedimentacije eritrocitov pospešena.

Diagnozo KME postavimo s kliničnimi simptomi in znaki, povečano koncentracijo levkocitov ($\geq 5 \times 10^6/l$) v možganski tekočini, ki je bistra in potrditvijo akutne okužbe z virusom KME z laboratorijskimi preiskavami seruma. Danes se v diagnostičnem postopku rutinsko uporablja encimski test (ELISA), s katerim dokazujemo specifična IgM in IgG protitelesa.

Zdravljenje KME je simptomatsko (počitek, hidracija, analgetiki in antipiretiki). Pomembna odločitev je, ali pričeti z antibiotično terapijo za bakterijski meningitis dokler čakamo na potrditev vzroka (9). Bolezen lahko **učinkovito preprečimo z aktivnim cepljenjem**. Trije odmerki cepiva nudijo več kot 98 % zaščito (10).

Herpes virusne okužbe osrednjega živčevja

Virusi iz družine herpes virusov so redki povzročitelji okužb osrednjega živčevja. HSV encefalitis se pojavlja v vseh starostnih skupinah, čeprav je nekoliko pogostejši pri otrocih in osebah starejših od 50 let. Virus povzroča hemoragične žariščne nekroze možganskega tkiva in v klinični sliki ob povišani telesni temperaturi in motnji zavesti vodijo žariščni nevrološki znaki. V možganski tekočini je število levkocitov zmerno povišano, s prevlado nevtrofilcev v začetku bolezni. Vrednosti glukoze so lahko nekoliko nižje in običajno so prisotni eritrociti. Elektroencefalogram ter slikovne preiskave možgan kot sta CT in MRI so neznačilne, vendar si v diagnostičnem postopku z njimi vseeno deloma lahko pomagamo.

Diagnoza HSV encefalitisa temelji na dokazu virusnega genoma v možganski tekočini z metodo PCR. 60 do 80 % nezdravljenih bolnikov umre. Zdravljenje s parenteralnim aciklovirrom izboljša prognozo, umrljivost se zniža na 20 %. Kljub zdravljenju so nevrološke posledice pogoste, predvsem pri osebah starejših od 35 let. Čas uvedbe protivirusnega zdravila je odločilnega pomena in v kolikor se z zdravljenjem prične znotraj štirih dni po začetku prvih znakov bolezni preživetje poraste z 72 % na 92 %. Glede na visoko umrljivost in pogoste posledice se za zdravljenje z aciklovirjem (10 do $12,5 \text{ mg/kg}$ i.v. na 8 ur) odločimo pri vseh bolnikih s hudo obliko seroznega meningoencefalitisa z žariščnimi nevrološkimi znaki, kakor tudi pri vseh tistih s hudo obliko bolezni, kjer na osnovi anamnestičnih podatkov, kliničnega poteka, nevroradioloških preiskav in pregleda likvorja ne moremo zanesljivo sklepati na določenega povzročitelja.

Možganski absces

Možganski absces je **lokalizirana bakterijska okužba znotraj možganskega tkiva**, ki se običajno prične z omejenim vnetjem in kasneje razvije v gnojno kolekcijo, obdano z vezivno ovojnico. Incidenca možganskih abscesov je približno 1,3 primera na 100 000 prebivalcev. Povprečna starost bolnikov je med 30 in 40 let ter prevladujejo moški. V kolikor je možganski absces zaplet vnetja obnosnih votlin, so bolniki običajno nekoliko mlajši. Otroci obolevajo do 4-krat redkeje kot odrasli in najpogosteje gre za zaplet vnetja srednjega ušesa ali za bolnike s prirojeno cianotično srčno napako. Pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom možganski absces najpogosteje povzročajo piogene bakterije. V primeru okrnjene imunske obrambe pa je spekter povzročiteljev širši. Možganski absces je najpogosteje zaplet kroničnega vnetja obnosnih votlin, vnetja srednjega ušesa ali bradavičnika (11, 12). Okužba se nato retrogradno preko emisarnih ven širi v osrednje živčevje. Tako nastali možganski abscesi so običajno solitarni. Možganski abscesi, ki nastanejo hematogeno, so običajno multipli in najpogosteje lokalizirani v področju povirja srednje možganske arterije. Najpogostejši vir hematogenega širjenja okužbe so pljučni absces ali empiem pri bolnikih z bronhiektazijami ali cistično fibrozo, okužbe mehkih tkiv ali kosti, okužbe v trebušni votlini in mali medenici. Redko je možganski absces lahko zaplet bakterijskega endokarditisa, širjenja požiralnika ali sklerozacije varic požiralnika. Možganski absces je lahko zaplet odprte ali penetrantne poškodbe glave in zelo redko tudi nevrokirurškega posega. Pri približno 20 % bolnikov primarni vzrok nastanka abscesa ni znan, govorimo o kriptogenem možganskem abscesu.

Patofiziologija

Proces nastajanja možganskega abscesa se začne z naseljevanjem mikroorganizmov v možganskem tkivu, kar povzroči lokalno vnetje poznano tudi kot zgodnji cerebritis. Pride do novačenja polimorfnih nevtrofilcev, kar pripelje do edema. Aktivirajo se celice glije, področje vnetja se razširi, v osrednji coni pride po 3-6 dneh do koagulacijske nekroze (pozni cerebritis). Dobro vaskularizirana kapsula se formira po približno 2 tednih.

Klinična slika

Klinični znaki in simptomi možganskega abscesa so neznačilni. Potek je lahko blag in postopen ali hitro napredujoč. V veliki meri so znaki bolezni odraz števila, velikosti in lokalizacije abscesov, vrste povzročiteljev ter spremljajočih bolezni. Sistemske znake okužbe, glavobol in žariščne nevrološke znake z ali brez motnje zavesti najdemo v manj kot 50 %. Pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo je klinična slika zaradi zmanjšanega vnetnega odziva še dodatno zabrisana. Najpogostejši klinični znaki in simptomi pri bolnikih z možganskim abscesom so prikazani v Tabeli 2.

Tabela 2: Najpogostejši klinični znaki in simptomi pri bolnikih z možganskim abscesom (12-17)

Znak ali simptom	Pogostost (v %)
glavobol	70
motnja zavesti	do 70
žariščni nevrološki znaki	več kot 60
vročina	45 do 50
vročina, glavobol in žariščni nevrološki znaki	manj kot 50
epileptični napad	25-35
slabost in bruhanje	25 do 50
otrplost vratu	do 25
zastojna papila	do 25

Diagnoza, diferencialna diagnoza in prognoza

Ob pogosto neznačilni klinični sliki so za diagnozo možganskega abscesa ključnega pomena slikovne preiskave kot **CT glave s kontrastom in MRI glave**. Poleg opredelitve morfoloških sprememb v možganskem tkivu s CT preiskavo sledimo tudi uspeh zdravljenja. Spremembe običajno izginjajo počasi in lahko vztrajajo tudi več tednov ali mesecev. MRI ima v primerjavi s CT preiskavo večjo občutljivost in specifičnost. Predvsem je prednost MRI-ja v zgodnji oceni širjenja vnetja v možganske prekate in subarahnoidni prostor ter v prikazu sprememb v možganskem deblu. Izvidi laboratorijskih preiskav krvi in likvorja so pri bolnikih z možganskim abscesom neznačilni. Povišano število levkocitov v periferni venski krvi dobimo pri manj kot polovici odraslih bolnikov in nekoliko pogosteje pri otrocih. Vrednosti CRP-ja so običajno povišane, vendar je njegova specifičnost nizka. Povzročitelje opredelimo z mikrobiološkimi preiskavami, kar je pomembno za usmerjeno protimikrobno zdravljenje. Kultura likvorja je pozitivna v približno 10 % in v 20 % če pride do razpoka abscesa v ventrikel. Povzročitelja lahko dokažemo tudi v vzorcu, odvzetem s stereotaktično biopsijo ali ob nevrokirurškem posegu. V diferencialni diagnozi možganskega abscesa pridejo v poštev vse bolezni, ki se klinično in morfološko kažejo z žariščnimi kliničnimi znaki ter abscesu podobnimi lokaliziranimi morfološkimi spremembami, kot so nekrotični/cistični primarni možganski tumor ali metastaze, granulom, subduralni/epiduralni empiem, atipični cerebralni inzult ali hematom. Smrtnost zaradi možganskega abscesa je okoli 10 %. V kolikor pride do razpoka abscesa v ventrikel, je smrtnost do 80 %. V 30 do 55 % imajo bolniki **trajne nevrološke** posledice, ki se najpogosteje kažejo z motnjami koncentracije, obnašanja, pomnjenja, parezami ali epilepsijo.

Zdravljenje

Pri zdravljenju bolnikov z možganskim abscesom je pomembno sodelovanje nevroradiologov, nevrokirurgov in infektologov. **Kirurški poseg** je na mestu, v kolikor gre za **večji absces (>3 cm)**, periventrikularno lokacijo, absces, povezan s tujki ali neposredno povezan z obnosnimi votlinami, glivično etiologijo in ob znakih povišanega znotrajlobanjskega tlaka oziroma motnjo zavesti. Za sekundarno kirurško zdravljenje se odločimo, v kolikor se po začetnem protimikrobnem zdravljenju poslabša nevrološki status, v primeru širjenja abscesa proti ventriklu, povečanju po 14 dneh oziroma ob nespremenjeni velikosti abscesa po štirih tednih protimikrobnega zdravljenja. Poseg je lahko radikalen s kraniotomijo in odstranitvijo celotnega abscesa z ovojnico ali pa samo

stereotaktično vodena igelna aspiracija abscesne vsebine. Na drugi strani je primarno protimikrobno zdravljenje brez operativnega posega na mestu, v kolikor je absces manjši, v začetnem delu bolezni, ko ovojnica abscesa še ni formirana, pri bolnikih s številnimi abscesi ali ob spremljajočem meningitisu, ob težko dostopni lokaciji in pri bolnikih, ki zaradi splošnega stanja ali sočasnih kroničnih boleznih niso sposobni za operativni poseg. Pri tretjini bolnikov se pojavijo **epileptični krči**, v tem primeru moramo takoj uvesti protiepileptična zdravila, ki jih bolniki prejemajo še vsaj 3 mesece po zaključku protimikrobnega zdravljenja. V obdobju cerebritisa bolnike lahko ogroža tudi možganski edem. Če je bolnik pri zavesti in je dihanje zadovoljivo možganski edem nadzorujemo z diuretiki in dvignjenimi položajem glave, v primeru slabšanja stanja zavesti bolnika sediramo in nadzorovano predihavamo. Kratkotrajno lahko uvedemo **deksametazon** v velikih odmerkih (10 mg/6h i.v.), ki pa ima tudi neželene učinke, saj upočasni tvorbo ovojnice in zmanjša prehod antibiotika v absces.

Znotrajlobanjski subduralni empiem

Subduralni empiem je gnojna okužba v prostoru, ki ga **omejujeta dura mater in arachnoidea**. Gre za že obstoječi prostor, kjer ni mehanskih pregrad, ki bi omejevali širjenje okužbe. Največkrat nastane kot zaplet vnetja obnosnih votlin in vnetja srednjega ušesa in bradavičnika, redko kot posledica poškodbe lobanjskih kosti in po nevrokirurškem posegu. Bolezen ponavadi poteka hitro, pojavijo se znaki povišanega intrakranialnega pritiska, draženja možganskih ovojnic in pridruženega žariščnega vnetja možganskega parenhima, pogosto jih spremljajo simptomi in znaki vnetja obnosnih votlin ali srednjega ušesa. Večina bolnikov ima visoko vročino in glavobol, pogosti so žariščni nevrološki znaki (hemipareza ali hemiplegija, epileptični krči). Bolezen ima relativno visoko smrtnost (0-20 %), še pogostejše pa so trajne nevrološke okvare. Laboratorijske preiskave krvi in likvorja niso značilne, diagnozo postavimo s CT s kontrastom oz. z MR, ki je občutljivejša preiskava. Subduralni empiem je nujno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje, večinoma dosežemo najugodnejši izid zdravljenja s kombinacijo protimikrobnega zdravljenja in kirurškim posegom.

Znotrajlobanjski epiduralni absces

Epiduralni absces je gnojni vnetni proces med notranjo površino lobanjskih kosti in duro mater. Bolezen je redka. Najpogosteje se pojavi kot zaplet nevrokirurških posegov ali po poškodbi. V klinični sliki so prisotni vročina, glavobol, bruhanje, znaki povišanega intrakranialnega tlaka, lahko žariščni nevrološki izpadi. Diagnozo potrdimo s CT ali MR, ki ima prednost. V zdravljenju kombiniramo protimikrobno terapijo in kirurško drenažo.

Spinalni epiduralni absces

Je pogostejši od znotrajlobanjskega, vendar še vedno redek. Predstavlja **nevrokirurško urgenco**, operacija znotraj 24 ur izboljša prognozo (18). Lahko je posledica neposrednega vdora mikrobov v epiduralni prostor iz okolnih vnetnih žarišč (vertebralni osteomyelitis, retrofaringealni absces, okužba nadležeče kože, absces psoasa), posledica vnosa ob poškodbi oz. invazivnem posegu ali zaplet sepse oz. hematogenega širjenja iz oddaljenega vnetnega žarišča (okuženi umetni materiali, bakterijski endokarditis, pljučnica). Najpogosteje se razvije v **prsнем delu**, redkeje v ledvenem, skoraj nikoli v vratnem delu hrbtenice. Največkrat je povzročitelj *S.aureus*. Napredovanje kliničnih simptomov in znakov poteka v značilnem zaporedju. Najprej se pojavijo **bolečine v hrbtenici**, sledi radikularna bolečina, mišična oslabeledost in motnje senzibilitete. Bolečine v hrbtenici, **povišana temperatura in nevrološki izpadi** so najpogostejši znaki, ki jih ugotavljamo. Diagnozo ponavadi

postavimo pozno, predvsem ob odsotnosti nevrološke simptomatike. Pomembno diagnostično vodilo je povišana temperatura in povišani vnetni parametri v krvi (levkociti, CRP). Za potrditev diagnoze opravimo MR. CT je lahko lažno negativen. Med bolj ogrožene spadajo uživalci intravenoznih drog, imunokompromitirani (diabetiki, alkoholiki, HIV pozitivni). Priporočljivo je kombinirano antibiotično in operativno zdravljenje.

Akutni cerebelitis

Akutni cerebelitis je vnetje malih možganov, ki povzroči **motnje koordinacije in ravnotežja**. Okvara malih možganov je običajno difuzna. Bolezen je redka. Najpogosteje nastane pri otrocih ob prebolevanju noric, redko tudi kot zaplet po cepljenju.

Klinična slika

Poteka z glavobolom, vrtoglavico, slabostjo in bruhanjem, motnjo ravnotežja in koordinacije, pogost je dvojni vid, lahko je prisotna vročina, meningitisni znaki so praviloma odsotni. Bolezen ponavadi traja nekaj dni, redko več tednov, zapletov praviloma ni.

Diagnoza

Postavimo jo klinično. Bolniki imajo povečano koncentracijo levkocitov v možganski tekočini, CT in MR lahko pokažeta oteklino malih možganov.

Zdravljenje

Zdravljenje je podporno, povečan znotraj lobanjski tlak lahko nižamo z infuzijo diuretikov in manitola. Pri grozeči herniaciji cerebelarnih tonzil je indicirano kirurško zdravljenje.

Mielitis

Mielitis je **vnetje hrbtenjače**. Zajema lahko različne strukture hrbtenjače z različnim obsegom in od tega je odvisna tudi klinična slika. V primeru transverznega mielitisa je vnetje omejeno na en ali dva segmenta, najpogosteje na nivoju prsne hrbtenjače (19). Pogosto je **pridružen vnetju možganskega tkiva** in v tem primeru govorimo o **encefalomielitisu**. Mielitis je redka bolezen in posamezni primeri se pojavljajo le sporadično. Transverzni mielitis se pojavlja pogosteje pri odraslih kot pri otrocih. Najpogostejši je pri adolescentih in odraslih med 30. in 40. letom starosti. Prizadetost hrbtenjače je redek zaplet sicer običajnih bolezni, ki jih, vsaj nekatere, dokaj pogosto vidimo pri kliničnemu delu. Prizadetost hrbtenjače in vnetje sta lahko odraz neposrednega vdora mikroorganizmov v tkivo hrbtenjače, posledica imunskega dogajanja ob ali po okužbi ali pa nezadostne preskrbe živčnega tkiva s kisikom zaradi motenj pretoka v hrbtenjačnem žilju. Mikroorganizmi vstopajo v osrednje živčevje po različnih poteh, najpogosteje s krvjo. Primarno vstopno mesto so lahko dihalna, prebavila, spolovila ali koža in podkožje. Nekateri virusi, kot sta virus stekline in virus poliomielitisa, vstopajo v hrbtenjačo preko perifernih živcev. Virus stekline se veže na receptorje motoričnih ploščic blizu vstopnega mesta (najpogosteje ugriz stekle živali) in nato po aksonih motoričnih živcev potuje do dorzalnih ganglijev. Iz hrbtenjače se širi še v možgansko deblo, hipokampus, subkortikalna jedra, limbično skorjo, Purkynjeve celice in male možgane. Poleg osrednjega živčevja virus stekline preko perifernih živcev vstopa tudi v druga tkiva in organe: žleze slinavke, srce, pljuča, jetra, nadledvične žleze ipd. Poliovirusi sicer vstopajo v

organizem preko prebavil, nato pa preko področnih bezgavk, retikuloendotelijskega sistema in krvi prehajajo v senzorne periferne ganglije kjer se retrogradno vzdolž živčnih končičev selijo v hrbtenjačo. Prizadeti so predvsem sprednji rogovi, lahko pa tudi motorični predeli v možganskem deblu, mali možgani, talamus, hipotalamus in motorični predeli možganske skorje. Iz senzoričnih ganglijev lahko retrogradno v osrednje živčevje prehajata tudi herpes simpleks in varicella zoster virus.

Klinična slika

Klinična slika mielitisa je ne glede na različne povzročitelje podobna in predvsem odvisna od obsega vnetnih sprememb in same lokalizacije vnetja v hrbtenjači. MiELITIS lahko zajema celoten presek hrbtenjače (**transverzni miELITIS**), samo sivino ali zgolj belo živčno tkivo. Poleg tega je vnetno dogajanje lahko omejeno samo na hrbtenjačo, lahko pa je miELITIS pridružen encefalitisu. Transverzni miELITIS je akutno ali subakutno potekajoča bolezen s **prizadetostjo motoričnega, senzoričnega in vegetativnega živčevja**. Pri skoraj polovici bolnikov se klinična slika in okvara živčevja razvijeta v enem do dveh dneh. Običajno se prične z neznačilnimi bolečinami v hrbtenici in nogah s pojavom parestezij. Bolniki imajo lahko mišične krče, glavobol in povišano telesno temperaturo. Bolezen napreduje do parez ali paraliz nog. Pri nekaterih bolnikih je začetni potek lahko asimetričen in je sprva prizadeta samo ena noga. Paralize so ohlapne in proprioreceptivni refleksi so odsotni. V sklopu transverznega miELITISA so roke redko prizadete. Ob hudem vnetju je v ospredju slika spinalnega šoka s hipotenzijo in hipotermijo. Značilen je izpad senzibilitete pod nivojem mesta okvare, ki je klinično praviloma jasen. Vnetje je najpogosteje omejeno na nivo prsne hrbtenjače. Sledijo vratna, ledvena in sakralna hrbtenjača. V sklopu okvare vegetativnega živčevja je prizadeto delovanje mehurja (zastoj urina, uhajanje urina, pogosto, a neučinkovito uriniranje) in črevesja (zaprtost, uhajanje blata). PoliomiELITIS, pri katerem pride do okvare sprednjih motoričnih rogov hrbtenjače, značilno poteka z ohlapno, asimetrično paralizo katerekoli mišice, ki jo oživčujejo prizadeti motorični živci. Paralize so lahko omejene samo na nekatere večje skupine mišic, lahko pa napredujejo do popolne paralize rok, nog in tudi dihalnih mišic z odpovedjo dihanja. Običajno so pogostejše in huje prizadete proksimalne mišične skupine. Senzibiliteta ter delovanje mehurja in črevesja niso moteni. Tudi pri miELITISU v sklopu okužbe z virusom klopnega meningoencefalitisa gre za prizadetost motoričnih jeder v sprednjih rogovih hrbtenjače in sliko ohlapnih paraliz. Prizadete so lahko različne mišične skupine vratu, rok, dihal ali nog. Enako kot pri poliomiELITISU je značilna prizadetost proksimalnih mišičnih skupin in senzibiliteta ni okvarjena.

Proгноza

Proгноza miELITISA je odvisna od vzroka. Pri približno tretjini bolnikov s transverznim miELITISOM je okvara hrbtenjače trajna, brez izboljšanja in bolniki so priklenjeni na invalidski voziček ali posteljo. Pri tretjini bolnikov je razvoj bolezni ugoden s praktično popolno ozdravitvijo in pri tretjini ostanejo manjše ali večje nevrološke okvare, kot so spastična hoja, motnje senzibilitete ali motnje v delovanju mehurja. Ocenjuje se, da je prognoza slabša pri bolnikih s hitrim razvojem bolezni. Pareze v sklopu poliomiELITISA ali klopnega meningoencefalomiELITISA se lahko delno popravijo, lahko so trajne. Mišična moč se izboljšuje zelo počasi. Izboljševanje se prične v dveh do 12 tednih po začetku težav in se lahko nadaljuje do dveh let. Če ne pride do vsaj delnega izboljšanja v treh do šestih mesecih, kasneje izboljšanja tudi ni pričakovati.

Diagnoza

Ocena prizadetosti hrbtenjače je v prvi vrsti **klinična**. Laboratorijske preiskave krvi in likvorja so nespecifične. Glede na ostale pridružene klinične znake in glede na epidemiološke podatke se odločamo za usmerjene mikrobiološke preiskave, s katerimi lahko dokažemo povzročitelja. Morfološke spremembe v hrbtenjači opredelimo z magnetno resonanco.

Diferencialna diagnoza

Pomembno je, da ob klinični sliki prizadetosti hrbtenjače izključimo bolezni, ki zahtevajo takojšen nevrokirurški poseg zaradi zunanega pritiska na hrbtenjačo (**hernija medvretenčne ploščice, tumor, krvavitev, absces**). Hrbtenjača je diferencialno diagnostično lahko prizadeta tudi v klopu nekaterih vaskulitsov (sistemski lupus eritematosus, Sjögrenov sindrom), sarkoidoze, multiple skleroze, paraneoplastičnega dogajanja, okvare zaradi motene prekrvavitve (infarkt spinalne arterije, žilne malformacije) ali obsevanja (do 15 let po njem).

Zdravljenje

V prvi vrsti podporna terapija, v primeru hude nevrološke okvare s prizadetostjo dihalnih mišic pacienta intubiramo in umetno predihavamo. V kolikor opredelimo povzročitelja usmerjeno, uporabljamo visoke odmerke kortikosteroidov (metilprednizolon), v nekaterih primerih lahko plazmafereza. V času aktivnega vnetja v hrbtenjači je pomembno, da bolniki ležijo in niso fizično aktivni. Kasneje pa je za povrnitev mišične moči, gibljivosti in pokretnosti ključnega pomena rehabilitacija na oddelkih in nato tudi v specializiranih ustanovah.

Zaključek

Okužbe osrednjega živčevja najpogosteje povzročajo virusi, medtem ko so bakterije relativno redki povzročitelji. Vedeti moramo, da je potek bakterijske okužbe praviloma hiter, s pogostimi zapleti in ob neustreznem ukrepanju za bolnika lahko usoden. **Bakterijske OOŽ zdravimo z antibiotiki** in čas uvedbe protimikrobnega zdravila odločilno vpliva na izhod. Ključni simptomi in znaki, ki kažejo na OOŽ so povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje in glavobol. Pridružena motnja zavesti ali žariščni nevrološki znaki zahtevajo takojšnjo in nujno napotitev v ustrezno specialistično ustanovo, kjer z usmerjenimi diagnostičnimi postopki potrdimo ali izključimo okužbo. Zdravljenje, ki je sprva izkustveno, po opredelitvi povzročitelja pa usmerjeno, poteka praviloma v bolnišnici.

Reference

1. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt Accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache*. 1991;31:167–71.
2. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's Sign, Brudzinski's Sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:46–52.
3. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28. 351(18):1849-59.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1. 39(9):1267-84.
5. http://www.cochrane.org/CD004405/ARI_corticosteroids-bacterial-meningitis
6. <http://emcrit.org/pulmcrit/neurocritical-care-meningitis-icp/>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739926>
8. Jereb, M., 2014/2015 Okužbe osrednjega živčevja. V: Tomažič, J., Strle, F., s sod., Infekcijske bolezni, Ljubljana, Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, str. 206
9. Nigrovic LE, Fine AM, Monuteaux MC, Shah SS, Neuman MI. Trends in the Management of Viral Meningitis at United States Children's Hospitals. *Pediatrics*. 2013 Apr. 131(4):670-6.
10. http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf
11. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis*. 1997 Oct. 25(4):763-79; quiz 780-1.
12. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Jan. 26(1):1-11.
13. Tseng JH, Tseng MY. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surg Neurol*. 2006 Jun. 65(6):557-62; discussion 562.
14. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis*. 2012 Nov 30. 12:332.
15. Tonon E, Scotton PG, Gallucci M, Vaglia A. Brain abscess: clinical aspects of 100 patients. *Int J Infect Dis*. 2006 Mar. 10(2):103-9.
16. Hakan T, Ceran N, Erdem I, et al. Bacterial brain abscesses: an evaluation of 96 cases. *J Infect*. 2006 May. 52(5):359-66.
17. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis*. 2012 Nov 30. 12:332.
18. <https://litfl.com/spinal-epidural-abscess/>
19. <https://litfl.com/transverse-myelitis/>

Gastroenterokolitis

Avtor: **Katarina Javornik**¹, dr. med.

1) UKC Ljubljana, KOAIT, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Recenzent: dr. **Tadeja Kotar**², dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

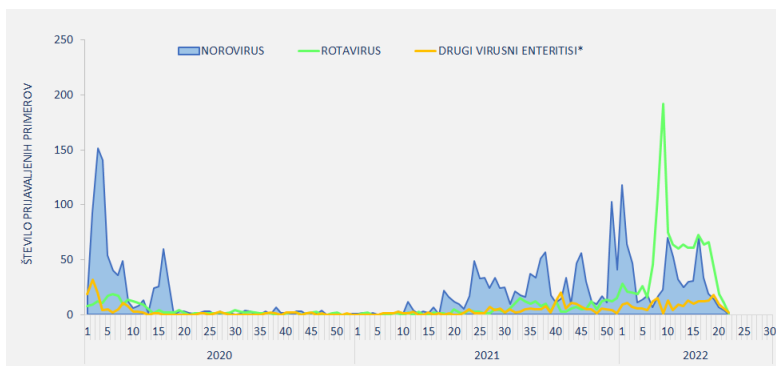
Uvod

Gastroenterokolitis (GE) je skupina bolezni, ki označujejo vnetje želodca, tankega in debelega črevesja. Ocenjeno je, da letno zboli za drisko 2 milijona ljudi in predstavlja enega izmed pomembnih vzrokov smrtnosti v državah tretjega sveta. Je drugi najpogostejši vzrok za smrtnost pri otrocih mlajših od 5 let. Letno zaradi gastroenterokolitisa umre 1,9 milijonov otrok. Pri starosti nad 65 let je GE prav tako velik vzrok za hospitalizacijo in umrljivost. Črevesne okužbe so tudi pomemben vzrok obolevnosti na potovanju. Kar 30-50% turistov, ki obišejo manj razvite države, se domov vrne z drisko. Črevesne okužbe v Sloveniji predstavljajo 25% vseh infekcijskih bolezni ter so odgovorne za številne obiske v urgentni ambulanti ter hospitalizacije (1, 2).

Vzroki in dejavniki tveganja

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje za prvo polovico leta 2022 so bile pri nas najpogostejše okužbe z rotavirusom (1142 prijavljenih), sledijo okužbe z norovirusom (711 prijavljenih) ter nato bakterijske okužbe (kampilobakter, salmonеле, Clostridium difficile, Escherichia coli) (2). Možni so tudi parazitski enterokolitisi (3).

Slika 1: Število prijavljenih primerov virusnih črevesnih bolezni po tednih, Slovenija, 1. 1. 2020 – 3. 6. 2022 (2).



Bakterijske okužbe so najpogostejši povzročitelj hujšega poteka bolezni in hospitalizacije. Posebej pozorni moramo biti na pojav akutnega gastroenteritisa ob zdravljenju z antibiotiki (katerikoli, predvsem penicilini, cefalosporini, fluorokinoloni), saj le-to privede do porušanja normalne črevesne flore in razmnoževanja bakterije *Clostridium difficile*. Bolezen najpogosteje prizadene hospitalizirane starostnike s številnimi pridruženimi boleznimi, paciente po kirurških posegih in paciente na kemoterapiji.

V primeru, ko ne uspemo identificirati povzročitelja, moramo pomisliti na neinfekcijski vzrok. To je smiselno predvsem pri dlje potekajočih driskah. Najpogosteje je driska le eden od simptomov in je posledica druge bolezni: kronična črevesna bolezen (Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis), sindrom pomanjkljive absorpcije (celiakija, laktozna intoleranca, zdravila, alkohol), malignomi črevesja (4,7).

Klinična slika

Zelo pomembna je dobra anamneza. Pomaga nam namreč bolezen umestiti v epidemiološki prostor (zatrupitev s hrano, potovanja), ugotoviti resnost bolezni in možnost za zaplete. Povprašati moramo po pogostosti in konsistenci odvajanja blata, morebitni primesi sveže krvi ali sluzi, pridruženim bruhanjem, trebušnimi krči in/ali povišano telesno temperaturo. Natančna anamneza nam razkrije v katero smer moramo nadaljevati diagnostiko: v iskanje infekcijskih povzročiteljev ali pa v iskanje neinfekcijskih vzrokov. Pozorni moramo biti na pridruženo dehidracijo ali sepso. Tako norovirus lahko diagnosticiramo le z natančno anamnezo in nadaljnje diagnostike sploh ne potrebujemo, saj ima zelo značilen potek. Inkubacijska doba je 12-48 ur. Pojavi se z nenadnim bruhanjem, zmerno hudo diarejo, glavobolom, vročino (50%), mrzlico in bolečinami v mišicah. Simptomi ponavadi trajajo od 12 do 60 ur (1, 3).

Simptomi

1. **Driska** pomeni vsaj trikrat dnevno iztrebljanje tekočega blata. Delimo jo glede na vztrajanje težav:

- akutno: ≤ 14 dni
- perzistentno: 15-30 dni
- kronično: > 30 dni

Pri opazovanju stolic je potrebno opisati:

- pogostost, količina, barva, konsistenca (vodena, mehka), primesi krvi ali sluzi, vonj:
 - vodena driska: razmeroma redko iztrebljanje velikih količin vodenega blata, brez pridružene krvi in sluzi (prizadeto tanko črevo)
 - dizenterični sindrom: pogosto iztrebljanje majhnih količin blata s primesjo krvi in sluzi, pridružena je povišana telesna temperatura, mrzlica, trebušni krči, slabost in bruhanje (prizadeto debelo črevo) (6).
 - obilna diareja (riževa voda) je značilna za kolero
- povečan volumen stolic je najpogosteje povezana z okužbami tankega črevesja, medtem ko je majhna količina povezana s kolitisom
- prisotnost krvi je lahko posledica ulkusov kolona, ki se pojavijo ob bakterijski okužbi, KVČB ali ishemiji
- prisotnost belih delčkov v blatu (visoka vsebnost maščobe) se pojavi zaradi prizadetosti tankega črevesja, ki privede do malabsorpcije (1, 5)

2. **Vročina** (+/- mrzlica) je najverjetneje posledica bolj invazivnega povzročitelja.

3. **Bruhanje** se pojavi, kadar je prizadet proksimalni del prebavne poti. V primeru pojava bruhanja brez pridružene driske, moramo vedno pomisliti na neinfekcijski vzrok (npr. ileus). Predvsem pri virusnih okužbah je v ospredju obilno bruhanje.
4. Kadar se pojavi **bolečina**, jo je potrebno opredeliti lokacijsko in karakterno. Trebušni krči se najpogosteje pojavijo zaradi elektrolitskega neravnovesja.
5. **Dehidracija**. Kadar se pojavijo tudi spremembe v mentalnem statusu, je potrebno agresivno nadomeščanje tekočin. Še posebej ogrožena skupina so starejši pacienti z diarejo (Ocena stopnje dehidracije: Tabela 1) (4, 5).

Tabela 1: Ocena stopnje dehidracije pri odraslih (+ = prisotno; - = odsotno) (6).

Znaki	Blaga dehidracija (4-5% izgube telesne teže)	Zmerna dehidracija (6-9% izgube telesne teže)	Huda dehidracija (>9% izgube telesne teže)
Žeja	+	+	+
Suhe ustne sluznice	+	+	+
Mehka očesna zrkla	-	+	+
Znižan turgor kože	-	+	+
Dihanje	Normalno	globoko/hitro	globoko/hitro
Mišice	Normalne	lahko krči	krči
Pulz	Normalen	tahikarden	tahikarden in šibek
Sistolni krvni tlak	Normalen	normalen/nišji	nizek, nemerljiv
Količina seča	Normalna	oligurija	oligurija/anurija

Diagnostika

Do diagnoze akutni infekcijski gastroenterokolitis lahko največkrat pridemo z dobro anamnezo in kliničnim pregledom in dodatne diagnostike ne potrebujemo.

Posebna previdnost mora veljati pri naslednjih simptomih, ko moramo oceniti smiselnost nadaljnje diagnostike (koprokulture, mikrobiološki dokaz povzročitelja ...), ki jo najpogosteje izpeljejo infektologi in v sami urgentni ambulanti ne pride v upoštevanje (7):

- huda driska z znaki hude dehidracije
- krvava driska
- telesna temperatura nad 38,5 st. C
- odvajanje več kot 6 stolic dnevno
- trajanje simptomov več kot 48 ur
- huda bolečina v trebuhu
- hospitalizirani pacienti, nedavna uporaba antibiotikov
- starost več kot 70 let
- pridružene sistemske bolezni
- osebe z imunsko motnjo
- nosečnice

Tabela 2 : Povezanost med povzročitelji in kliničnimi značilnostmi infekcijske driske (6).

Povzročitelj	Mehanizem	Inkubacija	Epidemiološki faktorji okužbe	Klinična slika
Staphylococcus aureus	enterotoksin	1-6h	šunka, perutnina, govedina, krompirjeve in jajčne solate, majoneza, jajčne kreme, sladoled	slabost, bruhanje, vodena driska
Bacillus cereus	termostabilni toksin	1-6h	pečen riž	slabost, bruhanje, vodena driska, trebušni krči
	termolabilni toksin	8-16h	meso, zelenjava, žitarice	vodena driska
Clostridium perfringens	enterotoksin	8-16h	govedina, perutnina, stročnice	trebušni krči, vodena driska
Rotavirusi	minimalno vnetje črevesne sluznice	48-72h	vrtni, zavodi, vnos kontaminirane hrane, vode (predvsem mlajši od 5. let)	vodena, frekventna driska, bruhanje, pogosto visoka vročina
Norovirusi	minimalno vnetje črevesne sluznice	12-48h	šole, negovalni zavodi, vnos kontaminirane hrane, vode, bazeni	vodena driska, pogosto pridruženo bruhanje, redko vročina, večinoma blaga
Adenovirusi	minimalno vnetje črevesne sluznice	3-10 dni	vnos kontaminirane hrane, vode (mlajši od 2. let)	blaga vodena driska, redko driska in povišana telesna temperatura
Vibrio cholerae	enterotoksin	8-72h	vnos kontaminirane hrane, vode (školjke, morska hrana,...)	vodena driska, blago povišana telesna temperatura in bruhanje
enterotoksigena Escherichia coli (ETEC)	enterotoksin	1-2 dni	potovanja v manj razvite države, države v razvoju (fekalno oralni vnos)	vodena driska, bruhanje, blage do zmerne bolečine v trebuhu

enterohemoragična Escherichia coli (EHEC)	citotoksin	12-72h	govedina, svinjina, mleko, solata, sir, majoneza, špinača	na začetku vodena, nato krvava driska, blago/zmerno povišana telesna temperatura, bolečina v trebuhu, krči
Clostridium difficile	citotoksin, enterotoksin	1-3 dni	jemanje antibiotikov, hospitalizacija, pridružene bolezni, visoka starost, kirurški posegi, kemoterapija, zdravila ki vplivajo na peristaltiko in izločanje kisline	blaga do zmerna vročina, večinoma vodena, občasno krvava driska, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu
Campylobacter spp	zmerno vnetje črevesne sluznice	1-7 dni	perutnina, surovo mleko, sir	vročina, vodena ali krvava driska, bolečina v trebuhu, bruhanje
Shigella spp	hudo vnetje črevesne sluznice	36h-7 dni	fekalno oralni vnos kontaminirane hrane, vode	vročina, krvava driska, krči, bolečina v trebuhu

Diferencialna diagnoza

- Infekcijski vzroki: akutni divertikulitis, pljučnica, meningokokcemija, sepsa, malarija
- Gastrointestinalni vzroki: KVČB, malignomi črevesja, ileus, enteralno hranjenje po nazogastrični sondi, invaginacija črevesja, tromboza mezenteričnega žilja, kronični pankreatitis
- Metabolni: diabetična ketoacidoza, tirotoksikoza, uremija, nevroendokrini tumorji
- Zdravila in toksini: nesteroidni antirevmatiki (NSAID), citotoksični agenti, antibiotiki, inhibitorji protonске črpalke, reserpin, kolhicin, magnezij vsebujoči antacidi, zastрупitev z gobami, težkimi kovinami
- Alergije na prehranske antigene
- Enteropatije: celiakija, tropska sprue (6)

Zdravljenje

Glede na anamnezo oz. na dokaz povzročitelja, se odločimo za simptomatsko in/ali antibiotično zdravljenje. Najbolj pomembno je, da opredelimo stopnjo dehidracije (Tabela 1). Za večino gastroenterokolitisov zadostuje le podpora terapija in simptomi spontano izzvenijo v roku 48 ur.

Vzdrževati želimo primerno hidriranost in elektrolitsko ravnovesje. Bolnikom z blago do zmerno dehidracijo tekočine nadomeščamo enteralno s pomočjo oralnih rehidracijskih raztopin, ki

jih lahko pripravimo doma (npr. 1 L vode, 1 poravnana žlica soli, sok 1 pomaranče) ali pa kupimo v lekarni. Pri znakih hude dehidracije je potreben parenteralni vnos tekočin in elektrolitov. Odraslim bolnikom, pri katerih je prišlo zaradi izgube tekočine iz gastrointestinalnega trakta do cirkulatorne odpovedi in tkivne hipoperfuzije (šoka), apliciramo 1 do 2 litra fiziološke raztopine (FR) ali ringerjevega laktata (RL). Zmerno do blago hipovolemični bolniki prejmejo 50–100 ml/h kristaloida. Otok v šoku potrebuje bolusni odmerek 20 ml/kg telesne teže kristaloidov (FR ali RL). V kolikor znaki hude dehidracije vztrajajo ponavljamo boluse do izboljšanja (nadomestna terapija). Po korekciji hude dehidracije preidemo na vzdrževalno terapijo, katero dajemo v obliki oralnih rehidracijskih raztopin. (8)

Pr večini virusnih okužb **dietna prehrana** ni potrebna. Lahko pa se držimo nekaterih ukrepov:

- prenehanje uživanja trde hrane za nekaj ur
- pitje majhnih požirkov tekočine večkrat dnevno (voda, hidracijski napitki, juha, športni napitki brez kofeina ...)
- postopna uvedba mehke, lahko prebavljive hrane, ki vsebuje dovolj kalorij (krekerji, prepečenec, juha, oves, testenine, banane, riž, krompir, kuhana zelenjava)
- izogibanje kofeinu, alkoholu, nikotinu, močno začinjeni hrani, mastni hrani, mleku
- v primeru hude driske lahko uporaba antiperistaltikov (npr. loperamidijev klorid ali racekadotril), vendar je potrebna posebna previdnost pri njihovi uporabi v primeru krvave driske ali povišani telesni temperaturi. Ob pojavu zaprtja ali ileusa je potrebno z jemanjem takoj prenehati (5).
- uporaba probiotikov pri zdravljenju virusnih drisk še ni povsem pojasnjena (6)

Pri večini akutnih infekcijskih drisk zdravljenje z antibiotiki ni potrebno. Zdravimo bolnike, ki imajo ob klinični sliki dizenteričnega sindroma visoko telesno temperaturo in sistemske znake, ki nakazujejo na morebitni pojav bakteriemije. Zdravimo tudi vse bolnike z dejavniki za težji potek bolezni:

- bolnike, mlajše od 3. mesecev in starejše od 50. let
- bolnike z rakavimi obolenji, z motnjami imunskega sistema
- bolnike s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi
- bolnike na kroničnem zdravljenju s hemodializo, s sladkorno boleznijo, z anevrizmo aorte, umetnimi zaklopkami in žilnimi vsadki, po presaditvi čvrstega organa ali z vnetimi/degenerativnimi boleznimi sklepov in umetnimi sklepi

Uporaba antibiotikov je pri sumu na okužbo z EHEC kontraindicirana, saj povečajo možnost nastanka HUS (hemolitični uremični sindrom). Na okužbo z EHEC pomislimo pri pacientih s krvavo drisko, abdominalno bolečino in normalno oziroma blago povišano telesno temperaturo. Pri okužbah s salmonelami se za antibiotsko terapijo odločimo glede na klinično stanje bolnika, saj sama uporaba antibiotika ne skrajša trajanje bolezni (6).

Izkustveno zdravljenje v našem prostoru, kjer so najpogosteje okužbe s šigelami in kampilobaktri je (9):

- Azitromicin 500 mg/24h per os, 3 dni

Pri driskah, ki so povezane s predhodnim jemanjem antibiotikov in jih spremljajo le blage težave (odsotnost znakov hujšega kolitisa kot so vročina, mrzlica, peritonealni znaki, znaki ileusa, levkocitoza in drugi), je potrebna zgolj ukinitvev antibiotske terapije in natančno spremljanje bolnikovega stanja. Uporaba antiperistaltikov je zaradi večje možnosti pojava ileusa kontraindicirana. Pri kliničnih znakih hudega kolitisa se o načinu zdravljenja okužbe s *Clostridium difficile* odločimo glede na resnost bolezni. Pri prvem pojavu zmerno potekajoče driske zaradi okužbe s *Clostridium difficile* je indicirana uvedba terapije z metronidazolom (400 mg/8h per os, 10

dni), to lahko predpiše zdravnik v urgentni in družinski ambulanti. Pri hujšem poteku, ponovitvah in neuspehu zdravljenja je potreben pregled in zdravljenje pri specialistu infektologije (6).

Zaključek

Akutni gastroenterokolitisi, ki so večinoma infekcijskega vzroka, so pogosta obolenja v ambulantah urgentnega in družinskega zdravnika. Že iz natančne anamneze in kliničnega pregleda uspemo priti do prave diagnoze. Ker je večina okužb samoomejujoča in izzvenijo v roku 48 ur, mikrobiološke diagnostike in specifičnega zdravljenja niti ne potrebujemo. Največkrat je dovolj skrb za ustrezno hidracijo. Pri bolnikih s sistemskimi znaki in tveganjem za hujši potek bolezni, je smiselna nadaljnja diagnostika in antibiotična terapija. Blage poteke z do zmerno dehidracijo, lahko zdravimo ambulantno. Ob vztrajanju ali poslabšanju težav je potrebna obravnava pri specialistu infektologu.

Reference

1. A. Diskin, S. Dronen, et al. Emergent Treatment of Gastroenteritis [Posodobljeno februar 2017; citirano 19.06.2022] Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/775277-overview#a6>
2. NIJZ tedensko spremljanje prijavljenih črevesnih okužb: [citirano 19.06.2022]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/tedensko-spremljanje-prijavljenih-virusnih-crevesnih-bolezni>
3. E. Hechenbleikner, J. McQuade. Parasitic Colitis [posodobljeno Junij 2015; citirano 21.06.2022] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442724/>
4. I. Alexandraki, G.W. Smetana. Acute viral gastroenteritis in adults. UpToDate [posodobljeno februar, 2021; citirano 20.06.2022]. Dosegljivo na: <http://uptodate.dsms.net/contents/mobipreview.htm?42/55/43897>
5. Mayo Clinic. Viral gastroenteritis (Stomach flu). [citirano 22.06.2022] Dosegljivo na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/viral-gastroenteritis/diagnosis-treatment/drc-20378852>
6. Janez Tomažič in Franc Strle s sodelavci. Infekcijske bolezni. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana 2014/2015, Poglavlje 12, Okužbe prebavil, Infekcijska driska; p. 335-345
7. [Christine A Wanke](#), Stephen B Calderwood, [Elinor L Baron](#). Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. UpToDate [posodobljeno november, 2020; citirano 23.6.2022]. Dosegljivo na: <http://uptodate.dsms.net/contents/mobipreview.htm?31/17/32025>
8. Sodoben pristop k nadomeščanju tekočin: Predavanja s strokovnega sestanka slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino SZD, Ljubljana 11. november 2009 [urednica Vesna Novak-Jankovič] – Ljubljana: Medis international, 2009.
9. Mediatelly register zdravil [internet]. [citirano 24.6.2020]. Dosegljivo na: <https://mediatelly.co/si/drugs/>

Herpesvirusne okužbe na primarnem nivoju

Avtor: **Barbara Kerec Juričko** ⁽¹⁾, dr. med.

1) Zdravstveni dom Ljubljana, enota Vič-Rudnik, Šestova 10, 1000 Ljubljana

Recenzent: *prof. dr. Janez Tomažič* ⁽²⁾, dr. med

2) Infekcijska klinika Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Herpesvirusne okužbe se pri človeku navadno pojavijo že v otroški dobi in nas spremljajo do konca življenja. Večina okužb s herpesvirusi v zdravi populaciji je blaga in ne potrebuje specifičnega zdravljenja. Pri imunsko oslabilih bolnikih pa so lahko okužbe hude, vodijo v zaplete in terjajo bolnišnično obravnavo. Leta 2016 smo v pomoč zdravnikom na primarnem nivoju že predstavili najpogostejše klinične slike, razjasnili uporabo redkih diagnostičnih metod, ki so nam na voljo na primarnem nivoju, in podali smernice za zdravljenje, ko je to potrebno. V tokratnem prispevku smo najnovejše smernice zdravljenja predstavili še bolj pregledno, podali navodila za stopenjsko zdravljenje postherpetične nevralgije in predstavili možnosti cepljenja, ki so na voljo v Sloveniji.

Humani herpes virusi

Pri človeku po najnovejši klasifikaciji bolezni povzročajo 9 virusov (tabela 1): herpes simpleks tipa 1 (HSV-1), herpes simpleks tipa 2 (HSV-2), virus varičele-zostra (VZV), virus Epstein-Barr (EBV), humani citomegalovirus (CMV), humani herpesvirus 6A (HHV-6A), humani herpesvirus 6B (HHV-6B), humani herpesvirus 7 (HHV-7) in s Kaposijevim sarkomom povezan virus (HHV-8) (1).

Okužba z virusom herpes simpleks tipa 1 in 2

Glede na podatke iz leta 2012 je **svetovna prevalenca HSV-1 okužb pri osebah, starih do 50 let, 67 %** (2). Novi podatki kažejo tudi spreminjanje epidemiologije HSV-1 okužb v razvitem svetu. Zaradi dobrih higienskih pogojev **prihaja do upada orolabialnih HSV-1 okužb v otroštvu**, zaradi česar je kasneje v življenju več ljudi dovzetnih za genitalni HSV-1 herpes (pridobljen preko oralnih spolnih odnosov) in za simptomatsko okužbo s HSV-2 (zaradi pomanjkanja HSV-1 protiteles) (2). Svetovna prevalenca **HSV-2 okuženih je bila leta 2012, pri osebah starih 15-49 let, 11,3 %** (3).

Za prenos HSV-1 in HSV-2 je potreben neposreden stik sluznice ali kože z izločkom oz. telesno tekočino, ki vsebuje viruse. Prenos je lažji pri poškodovani sluznici ali koži. **Virus prenašajo tako bolniki z bolezenskimi simptomi in znaki, kot tudi brezsimptomni izločevalci virusa.** HSV-1 se prenaša predvsem s slino, HSV-2 pa z izločki spolnih organov (4, 5). Obporodna okužba nastane z aspiracijo izločka nožnice matere, ki vsebuje HSV-2, skozi oči, kožo na glavi, popkovno veno ali preko sline oz. rok negovalnega osebja in družinskih članov, ki pa v večini primerov nimajo kliničnih znakov okužbe. Možna je tudi prirojena okužba preko posteljice (4).

Tabela 1: Klinični sindromi, povezani s herpesvirusi (9,15).

Sindrom	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV	EBV	HHV-6	HHV-7	HHV-8
Gingivostomatitis	+	+	-	-	-	-	-	-
Genitalne lezije	+	+	-	-	-	-	-	-
Keratokonjunktivitis	+	+	+	-	-	-	-	-
Retinitis	+	+	+	+	-	-	-	-
Kožne lezije	+	+	+	+	+	+	+	+
Ezofagitis	+	+	+	+	-	-	-	-
Pneumonitis	+	+	+	+	+	+	-	-
Hepatitis	+	+	+	+	+	+	-	-
Meningitis	+	+	+	-	+	+	-	-
Encefalitis	+	+	+	+	+	+	+	-
Mononukleoza	-	-	-	+	+	+	-	+?
Hemol. anemija	-	-	+	+	+	-		
Obporodna okužba	+	+	+	+	-	+	-	+

Po vstopu virusa v celice kože ali sluznice pride do pomnožitve virusa, propada celic in nato retrogradnega transporta po nevronih do senzoričnih ganglijev, ki oživčujejo mesto primarne okužbe (trigeminusni, sakralni, vagusni gangliji). **V ganglijih virus ostaja za vse življenje in speč čaka na ugodne pogoje za reaktivacijo (5).**

Klinične slike primarnih okužb s HSV

70-90 % primarnih okužb je brezsimptomnih. Pri simptomatskih osebah se spremembe najpogosteje pojavljajo na stikih med sluznico in kožo. Inkubacija traja v povprečju 1 teden (vse od 2-20 dni) (4).

10-30 % vseh simptomatskih okužb s HSV predstavlja akutni **gingivostomatitis**, ki ga v večini primerov povzroča HSV-1 in se navadno pojavi v starosti od 10 mesecev do treh let (4). Otrok je ob okužbi slabega počutja, ima vročino, pordelo in oteklo sluznico v ustih. Kmalu se pojavijo tipični mehurčki na ustnicah, dlesnih, jeziku in trdem nebu, ki počijo in puščajo razjede. Zaradi bolečin v ustih otrok zavrača hrano in pijačo in lahko pride do dehidracije. Spremembe se lahko razširijo na lice in proti vratu. Lokalne bezgavke so ponavadi povečane in boleče. Sluznica se normalizira v 7-14 dneh. Pri mladih so lahko spremembe omejene samo na nebnici in žrelo (4, 5).

Genitalni herpes (vnetje vulve, nožnice, penisa in maternice) je najpogostejša oblika primarne okužbe s HSV pri mladih. **V veliki večini je posledica okužbe s HSV-2, vendar kot že omenjeno, je genitalni HSV-1 herpes v porastu** (4, 5). Večinoma je okužba brezsimptomna ali zelo blaga. Pri otrocih je okužba tega predela redka – možen je prenos virusa HSV-1 ali HSV-2 preko okuženih rok matere ali otroka. Okužena oseba ima lahko prodromalne znake (vročina, glavobol, utrujenost, bolečine v mišicah), katerim sledijo bolečine in srbenje v spolovilu oz. analnem predelu, izcedek iz nožnice ali sečnice ter tipični mehurčki, ki se spremenijo v razjede ali pustule. Pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), lahko pride tudi do proktitisa, ki se kaže kot vročina, hude bolečine in krči v črevesju in sluzast izloček iz anusa. Dimeljske bezgavke so povečane in boleče.

Po treh tednih pride do normalizacije kože in sluznic. Lahko se pojavijo motnje v delovanju sfinktrov, zaprtje, retenca urina, impotenca, sakralna radikulopatija. Pri ženskah je pogostejši blag serozni meningitis, ki ponavadi ne povzroča posledic (4, 5).

Herpetična okužba se lahko pokaže tudi v obliki **herpetične paronihije** (HSV-1 in 2). Navadno je prizadet palec, ki je otečen, pordel, z 1-2 mehurjema gnojnega videza (odmrle celice). Diagnoza je lažja, če je v okolici še nekaj mehurjev. Ta primarna okužba se pogosteje pojavlja pri zobozdravnikih in pediatrih, ki se okužijo pri pregledu bolnikovih ust ter otrocih (okužba z avtoinokulacija). Taka okužba se zlahka prenaša naprej. Pri športnikih (borilne veščine) je značilen **herpes gladiatorum** – pojav herpesa na mestih tesnih stikov z drugimi osebami. Primarna okužba lahko poteka tudi v obliki **eno- ali dvostranskega folikularnega konjunktivitisa**. Ob tem so največkrat prisotne herpetične spremembe na licu, nosu ali ustnicah, predušesne bezgavke so povečane in boleče. **Potrebna je napotitev bolnika h oftalmologu, saj se lahko vnetje razširi na roženico in povzroča razjede** (4, 5). HSV je najpogostejši povzročitelj **sporadičnega encefalitisa**. Nezdravljen je smrten v 70 %, pri prebolelih pa so zelo pogoste nevrološke posledice (4). Skoraj vedno ga povzroča HSV-1, lahko pri primarni okužbi, večinoma pa ob reaktivaciji endogenega virusa (5). Najpogosteje se pojavlja v otroški dobi. Lahko se začne s prodromalnimi znaki, sicer pa akutno z visoko vročino, ki je bolniki ne morejo zbiti, glavobolom, utrujenostjo, razdražljivostjo, motnjami v vedenju. Za HSV encefalitis so značilni žariščni znaki, pojavljajo se tudi krči. Ni nujno, da so prisotni meningevalni znaki (4).

Pri nekaterih bolnikih okužbo s HSV spremlja **erythema multiforme**, ki nastane zaradi imunskih kompleksov HSV antigena in protiteles. Po izgledu gre za tarči podobne kožne spremembe (rdeča okoli bele), ki jih povzročajo tudi nekatera zdravila, bakterijske okužbe, hematoonkološke bolezni, UV žarki itd. (4).

Ponovne okužbe

Speči virus se lahko začne ponovno razmnoževati (reaktivacija) in se **iz ganglijev po nevronu širiti v predel kože ali sluznice, ki ga ta oživčuje**. Ponovitve bolezni se skoraj vedno pojavljajo na mestu primarne okužbe (4). Reaktivacija je najbolj pogosta pri genitalni HSV-2 okužbi, sledi oralna HSV-1 okužba, verjetnost ponovitve HSV-1 genitalne in HSV-2 oralne okužbe je majhna (6).

Reaktivacija HSV iz trigeminalnega ganglija je pogosto brezsimptomna. Tih izločanje virusa se pri vsaj 70 % ljudi pojavlja vsaj enkrat mesečno, pri mnogih celo več kot šestkrat na mesec (7). **Reaktivacijo pogosto sproži sončenje, veter, vročinsko stanje, menstruacija, psihični napor, operativni poseg, fizični napor, poseg na zobovju**. Pri 25-50 % ljudi se okužba s HSV ponavlja kot **herpes labialis**. Začne se kot srbenje in pekoča bolečina na meji kože in ustnice, ki mu sledi tipičen mehurček, pustula in nato krasta. Spremembe se lahko razširijo na okolišnjo kožo, tudi v ustno votlino (4, 5).

Druga najbolj pogosta oblika endogene reaktivacije je **ponavljajoči genitalni herpes** (4). Značilno je majhno število mehurčkov, ki so lokalizirani. Lahko se pojavijo tudi po stegnih, zadnjici, perianalno (5). Na HSV okužbo moramo pomisliti tudi pri nepojasnjem srbenju, zbadanju, mehurčkih ali rdečini pod pasom (8). Ena tretjina bolnikov ne bo imela ponavljajočih okužb, ena tretjina približno dve letno, in ena tretjina več kot šest ponovitev letno (5).

Ker imata oba HSV-1 in HSV-2 več podtipov, lahko pride do ponovne primarne okužbe (drug podtip), ki pa je ponavadi brezsimptomna oz. blažja kot primarna in jo zato uvrščamo med ponavljajoče okužbe (4). Okužba z enim tipom ublaži potek okužbe z drugim tipom.

Bolniki z imunsko motnjo

Do hudih kliničnih slik primarne in ponovnih okužb lahko prihaja pri novorojenčkih, nosečnicah, kahektičnih, onkoloških bolnikih, bolnikih na imunosupresivih, poškodovancih, bolnikih s prirojenimi imunskimi okvarami, bolnikih z aidsom, bolnikih z že obstoječimi ekcemi na koži in bolnikih z že prisotnimi virusnimi in hudimi bakterijskimi okužbami (tuberkuloza).

Lokalne spremembe se začnejo povsem nevarno, nato pa iz mehurčkov nastajajo bule, ki napredujejo v velike razjede. Te segajo tudi v podkožje in druge organe. Take spremembe so zelo boleče. Pri teh bolnikih lahko pride do intersticijske pljučnice, alveolarne pljučnice, okužbe prebavil (požiralnik), meningoencefalitisa ali razsejane okužbe (4, 5).

Virus varičele-zostra (VZV)

Norice

VZV je virus, ki povzroča dobro poznano otroško bolezen norice. **Gre za zelo kužno bolezen, saj zbolijo več kot 80 % dovzetnih oseb**, ki so bile v stiku z bolnikom. Okužba se navadno zgodi v predšolskem obdobju ali v prvih letih osnovne šole. Z virusom noric je prekuženih več kot 90 % odraslih oseb. V Sloveniji se v zadnjih 15. letih povečuje incidenca noric v odraslaletnem obdobju, 2,8 % žensk v rodnem obdobju je VZV-seronegativnih (9).

Okužba se prenaša s kužnimi kapljicami iz dihal, z aerosolom v zraku in preko okuženih rok bolnika na zdravo osebo ter z nosečnice na plod. Virus vstopi v telo preko zgornjih dihal in očesne veznice. **Inkubacija traja 10-21 dni, najpogosteje 14-15 dni. Bolniki so kužni 2 dni pred izbruhom izpuščaja in vse do 5 dni potem, ki so se iz vseh mehurčkov razvile kraste** (4, 9).

Pri otrocih se pojavi vročina, slabo počutje in tipični izpuščaj. Izpuščaj se najprej pojavi na trupu in glavi, kjer ga je tudi pozneje več kot po okončinah. Najprej ima obliko makule, na kateri se razvije ovalni mehurček, ta se na sredini vdre in nastane pustula, iz katere se razvije krasta. Ves razvoj od izpuščaja do pustule steče v 12-24 urah. Spremembe so lahko tudi v ustih ali nožnici. Dlani in podplati so navadno prosti. Tekom bolezni prihaja do novih zagonov v razmiku 1-2 dni (izpuščaj se širi centrifugalno), ki jih spremlja vročina in imajo za posledico prisotnost izpuščajev različnih stadijev. Nezapletena oblika noric traja 7-10 dni (4, 9).

Hud potek bolezni se največkrat pojavlja pri bolnikih z imunsko motnjo, odraslih, pri osebi, ki je drugi primer noric v družini in je stara 12-18 let, pri osebah s kronično kožno ali pljučno boleznijo, pri otrocih, ki se dalj časa zdravijo s salicilati ali glukokortikoidi (9). Pri odraslih se bolezen navadno začne z gripi podobnim prodromalnim obdobjem, ki traja 1-3 dni, šele nato izbruhne izpuščaj. Za hud potek bolezni je značilna **bulozna oblika noric** (zlivanje mehurčkov, krvavkasta vsebina), gangrenozna oblika, prizadetost notranjih organov (4, 5, 9).

Hujši potek se pojavlja tudi pri nosečnicah (**pnevmonitis**). VZV se prenaša preko posteljice predvsem v prvem trimestrju. **Pri 1-2 % nosečnic z okužbo v prvi polovici nosečnosti pride do**

okvare ploda, ki je v tem primeru huda. Če mati zboli 16-50 dni pred porodom, se pojavijo norice pri novorojenčku prve dni življenja in imajo lahek potek. **Če mati zboli tik pred porodom ali po njem, se pri novorojenčku razvije generalizirana okužba, ki se v tretjini primerov konča s smrtjo (4).** Bolj ogroženi so tudi nedonošenčki ali novorojenci z nizko porodno težo (9).

Zapleti noric so pri odraslih 50-krat pogostejši kot pri otrocih. Najpogostejši zaplet je sekundarna bakterijska okužba kožnih sprememb (impetigo, celulitis, šen, absces), ki lahko vodi v bakteriemijo, žariščne okužbe notranjih organov (pljučnica, meningitis, artritis, osteomielitis) in bolezni, ki so posledica delovanja toksinov (škrlatinka). Redko pri zdravih osebah prihaja do pljučnice, cerebelitisa, meningitisa, encefalitisa, mielitisa, retinitisa, artritisa, glomerulonefritisa, miokarditisa, hepatitisa, nevtropenije, trombocitopenije itd. Pri imunsko oslabilih se zapleti pojavijo v 30-50 %. Prizadeta so pljuča, centralni živčni sistem ali se razvije diseminirana bolezen (9).

Pasovec

Po prebolelih noricah ostaja VZV v senzoričnih ganglijih. Ob znižani celični imunosti (malignomi, HIV, imunosupresivi, starejši), stresu, poškodbah, izpostavljenosti UV žarkom se reaktivira in potuje po senzoričnih živcih v kožo. Letna incidenca HZ v Evropi znaša 2,0-4,6/1000 oseb na leto, brez očitnih geografskih razlik. Po 50. letu incidenca strmo narašča na 7-8/1000 in preseže 10/1000 po 80. letu (10).

Virus se prenaša z neposrednim stikom in pri okužbi VZV dovzetne osebe povzroči norice. Navadno je prizadet le en dermatom enostransko (najpogosteje na prsnem košu). V prizadetem dermatomu se najprej pojavlja pekoča bolečina, nato pa po 2-3 dneh izpuščaj (herpes zoster, pasovec), ki potuje skozi iste faze kot izpuščaj pri noricah (makula, papula, vezikula, pustula, krasta). Lahko so povečane lokalne bezgavke, prisotno slabo počutje in vročina. V prvem tednu lahko prihaja do zagonov bolezni, po odpadanju krast rdečina vztraja približno 14 dni. **Redko pasovec poteka brez izpuščaja, le z bolečino.** Pri osebah z imunsko motnjo se lahko pojavijo veliki krvavi mehurji po večjih dermatomih, trajanje izpuščaja je podaljšano, pogosto se razvije diseminirana okužba, pri HIV bolnikih pa je lahko pasovec kroničen (4, 9, 11).

Herpes zoster oftalmikus se pojavi, če reaktivacija virusa iz trigeminalnega ganglija zajame oftalmični živec. Predstavlja 10-25 % vseh primerov pasovca. V manjšini primerov so spremembe samo v očesu, brez klasičnega izpuščaja (12). Če je prizadeta maksilarna ali mandibularna veja trigeminusa, se spremembe pojavijo **tudi v ustni votlini, na jeziku in na obrazu (9).**

Ponovna aktivacija VZV v genikulatnem gangliju povzroči **Ramsey-Huntov sindrom** z mehurčki v zunanem sluhovodu, motnjami ravnotežja in sluha, istostransko periferno okvaro obraznega živca in izgubo okusa na sprednjih dveh tretjinah jezika (9).

Pasovec lahko spremljajo pareze različnih živcev, encefalitis, sindrom Guillain-Barré, mielitis, motorične ohromitve, motnje pri uriniranju (če so prizadeti anogenitalni dermatomi) (9).

Glede na rezultate številnih študij je v prvih tednih in vse do enega leta po izbruhu pasovca povečano tveganje za cerebrovaskularni inzulit (13).

Najpogostejši zaplet pasovca je **postherpetična nevralgija (PHN)**. Gre za bolečino, ki ostaja prisotna več kot 90 dni po izbruhu izpuščaja. Bolniki jo opišejo kot pekočina, zbadanje, elektrika, pretirana bolečina (hiperalgezija). Pojavlja se pri 30 % starejših od 80 let, pri 20 % oseb v starosti 60-65 let, pri mlajših od 50 let je redka. Pogostejša je pri ženskah. Nevarnostni dejavniki za razvoj

so starost, izraziti izpuščaji, huda bolečina ob izpuščaju, oftalmični pasovec in anamneza hujših prodromalnih bolečin pred izpuščajem ter predhodna anksiozno-depresivna anamneza (11).

Okužbe z virusom Epstein-Barr (EBV)

Prekuženost človeške populacije v odrasli dobi je več kot 90 %. V slabih socioekonomskih razmerah se okužba pojavi zgodaj, večinoma so že predšolski otroci popolnoma prekuženi, v razvitih državah se v tej dobi prekuži le 50 % otrok. Ostali se s tem virusom srečajo pozneje v najstniških ali študentskih letih in razvijejo **infekcijsko mononukleozo (IM)** (4, 5, 9).

Okužba z **EBV ni zelo nalezljiva**. Potreben je **tesen stik**, saj se prenaša preko ustnih izločkov (vrteci, preko poljuba), zaradi česar je IM dobila ime **bolezen poljuba**. Prenos poteka tudi s transfuzijo in s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Virus vstopa v telo preko epitelija ustno-žrelne sluznice v B limfocite bezgavk žrela in naprej v limforetikularni sistem. Proliferacija B celic sproži imunski odziv, nastajajo heterofilna in virusno specifična protitelesa, poveča se koncentracija limfocitov T (**pomembno pri diagnostiki**). Kljub sprožitvi celične in protitelesne imunosti EBV ostaja v organizmu. Tudi pri brezsimptomnih okuženih osebah se virus občasno izloča v ustne izločke, pri osebah z imunsko motnjo in bolnikih z IM je to izločanje ojačano. Za nadzor okužbe z EBV je pomembna celična imunost. Pri okvarah limfocitov T se lahko z EBV okuženi limfociti B začnejo razmnoževati (neoplastična preobrazba) (4, 5, 9).

Pri otrocih je večina okužb brezsimptomnih, možna je tudi klinična slika vnetja žrela (9).

Po inkubacijski dobi 4-6 tednov se pri adolescentih v 75 % razvije tipična slika IM – več dni (7-14) trajajoče prodromalno obdobje (glavobol, utrujenost, manjši apetit, bolečine v mišicah), ki mu sledi bolečina v žrelu in vročina, ki običajno ni zelo visoka in traja 14 dni (do 1 mesec). Bolnik ima težave s požiranjem, nebnici sta močno pordeli in povečani, prekriti z belkastimi oblogami (**pseudomembrane**), ki ob poskusu odstranjevanja zakrvavijo. Mehko nebo je pordelo, vidne so pikčaste krvavitve. Lahko je pridružen zamašen nos in pordele očne veznice. Povečane so vratne (lahko tudi druge) podkožne obodne bezgavke. Te so boleče, simetrične in premakljive ter lahko ostanejo povečane več tednov. Pri približno polovici bolnikov je povečana vranica, redko jetra, so pa pri večini prisotni **nenormalni testi za oceno delovanja jeter**. Pri 5 % bolnikov se pojavi makulopapulozni izpuščaj po trupu in udih. V večini primerov bolezen traja 2-4 tedne, vendar lahko utrujenost in motnje koncentracije bolnika spremljajo tudi več mesecev (4, 5, 9).

Pri odraslih simptomi in znaki niso tako tipični, lahko imajo dolgotrajno vročino, bolečine v mišicah, povečane bezgavke, vranico in so utrujeni (9).

IM je večinoma samoomejujoča bolezen. Zelo redko se pojavlja kronična aktivna okužba, ki traja več kot 6 mesecev. Kot zaplet IM so možni zapleti v osrednjem živčevju (meningitis, encefalitis, cerebelarna ataksija, hemiplegija, prizadetosti možganskih živcev, sindrom Guillain-Barré, transverzalni mielitis, periferni nevritis), avtoimska hemolitična anemija, čista aplazija rdeče vrste, huda granulocitopenija, trombocitopenija, zapora zgornjih dihal, hepatitis, dodatna bakterijska okužba. Najbolj ogrožujoča pa je gotovo ruptura vranice, ki pa se pojavi pri manj kot 0,5 % bolnikov (5, 9).

Po transplantaciji in pri osebah z imunsko motnjo lahko EBV povzroči dolgotrajno vročino, prizadene različne organe (pljučnica, encefalitis, mielitis, hepatitis, driska, ileus itd.) ali vodi v potransplantacijsko limfoproliferativno okvaro in celo v limfom. Pri bolnikih, okuženih s HIV, lahko EBV povzroča benigno oralno lasasto levkoplakijo, v terminalnem obdobju pa primarni limfom osrednjega živčevja, zaradi katerega bolniki v veliki večini umrejo (9).

Okužbe s citomegalovirusom (CMV)

V nerazvitem svetu je prekuženost otrok 80-90 %, v razvitem pa 40-70 % (9).

Za prenos virusa so **potrebni ponavljajoči se ali dolgotrajni tesni stiki** z okuženo osebo. Okužena oseba, tudi če je okužba brezsimptomna, lahko virus širi preko sline (vrtci), solz, urina, blata, sperme, mleka in izločka materničnega vratu. Prenos poteka tudi preko krvi in s presajenimi organi. Virus prehaja skozi posteljico in okuži plod ob viremiji matere (možne hude okvare), novorojenček se okuži ob porodu preko sluzi v materničnem vratu ter tudi na oddelkih za novorojenčke. Primarna okužba je sistemska. Virus se množi v žlezah slinavkah, ledvicah in dihalih. Po okužbi ostaja virus v različnih organih in čaka na padeč celične odpornosti, ko se ponovno aktivira in lahko povzroča CMV bolezen (4, 9).

Pri zdravih **otročih je okužba večinoma brezsimptomna**. Pri zdravih mladih osebah je okužba lahko brezsimptomna ali **pa gre za t. i. CMV infekcijsko mononukleozo (CMV IM)**. Pojavi se po inkubacijski dobi 4-8 tednov. Zanj so značilni vročina, utrujenost, slabo počutje, mišične bolečine, glavobol, povečana jetra in vranica. Angina je praviloma odsotna, vratne bezgavke so redko povečane, heterofilnih protiteles v serumu ni. Bolezen običajno traja 2-6 tednov (4, 9).

Zapleti so redki – možni so sindrom Guillain-Barré, encefalitis, intersticijska pljučnica, miokarditis, hepatitis, hemolitična anemija in trombocitopenija (9).

Problematične so okužbe pri imunsko oslabeledih, še posebej pri prejemnikih presadkov, bolnikih, ki prejemajo citostatike in osebah, okuženih s HIV (9).

Po **transplantaciji** je okužba s CMV najpogostejša v obdobju prvih 100 dni. Najbolj so ogroženi CMV-seronegativni prejemniki, ki prejmejo organ seropozitivnega darovalca (okužba se pojavi v 60 %), prejemniki pljuč in bolniki, ki potrebujejo zelo močno imunosupresijo. Pride lahko do t. i. CMV sindroma (CMV viremija plus vročina oz. različne druge težave) ali do CMV tkivno-invazivne bolezni s prizadetostjo različnih organov – GIT, jetra, pljuča, osrednje živčevje itd.). Če je prejemnik organa CMV-seropozitiven, je možna CMV bolezen zaradi endogene reaktivacije virusa (redkejša). V obeh primerih lahko pride do zavrnitvene reakcije (9, 14).

Ostali herpes virusi

Humani herpes virus 6 (HHV-6)

Okužba s humanim herpes virusom 6 (HHV-6) je pogosta, poznamo jo pod imenom **šesta bolezen**, *exanthema subitum* ali *roseola infantum*. V prvem letu starosti se prekuži že 70 % otrok (praviloma se pojavlja v starosti od treh mesecev do štirih let). Prenos poteka preko sline, lahko pa tudi med porodom preko genitalnih izločkov (4, 9).

Tipično otroci po inkubacijski dobi 5-15 dni **nenadno zbolijo z visoko vročino nad 39° C**, pri čemer niso splošno prizadeti. Lahko je prisotna razdražljivost, kašelj, driska, izbočena velika mečava, otekline vek, pordela bobniča, enantem mehkega neba. Po 2-5 dneh temperatura nenadoma pade in se pojavi **makulopapulozen izpuščaj**, ki se ne zliva, ne srbi in zbledi na pritisk. Najbolj je izražen na vratu in trupu in izzveni v 1-4 dneh. Lahko so povečane vratne bezgavke. Pri mladostnikih **lahko okužba poteka kot IM** (9).

Zapleti so redki (vročinski krči, meningitis, encefalitis, pljučnica, hepatitis, trombocitopenična purpura) (4, 9). Virus se reaktivira pri transplantirancih, osebah z imunsko motnjo in aidsu in povzroča encefalitis, pljučnico, zavrnitev presadka in zavoro kostnega mozga. Nejasen ostaja vpliv na razvoj multiple skleroze (5).

Humani herpes virus 7 (HHV-7)

Humani herpes virus 7 (HHV-7) lahko prav tako povzroča *exanthema subitum*. Prekužimo se že v otroški dobi (preko sline). Virus se reaktivira pri transplantirancih, imunsko oslabeledih in aidsu ter povzroča različne klinične slike (5).

Humani herpes virus 8 (HHV-8)

Humani herpes virus 8 (HHV-8) je virus, ki je poznan predvsem po svojem **onkološkem potencialu (Kaposijev sarkom)**. Prekuženost prebivalstva je različna, v ZDA 5 %, na Mediteranu približno 10 % (v Italiji ponekod 30 %), v subsaharski Afriki 50%. Pogosteje so prekuženi MSM (v ZDA 20 % HIV negativnih in 40 % HIV pozitivnih). Prenos v razvitem svetu so ugotavljali pri MSM, v endemičnih področjih preko sline in pri heteroseksualnih spolnih odnosih. Možen je tudi prenos preko transplantiranega organa, pri transfuziji, z matere na otroka. Okužba je doživljenjska. Primarna okužba je večinoma brezsimptomna (5, 15).

Možnosti diagnostike herpesnih okužb na primarni ravni

Diagnoza **HSV in VZV** okužb na primarnem nivoju je klinična. Prepoznavna herpetičnega gingivostomatitisa in herpesa labialisa je klinična, enako velja tudi za genitalni herpes. Na HSV encefalitis pomislimo pri febrilnemu bolniku z motnjo zavesti in žariščnimi nevrološkimi izpadi (npr. epileptični napad). Mehurčkaste spremembe po dermatomu, ki so podobne pasovcu, lahko povzročijo poleg herpesvirusov tudi coxsackievirusi (9).

Pri **IM** nam poleg klinične slike lahko pomaga značilna bela krvna slika (tabela 2) – **že samo ime bolezn** **nakazuje** na povečanje koncentracije mononukleoznih celic (limfocitov, reaktivnih limfocitov, monocitov).

Pri 90 % bolnikov opažamo blago **povišanje testov za oceno delovanja jeter**.

Tabela 2: **Krvna slika pri tipični IM (9, 15, 16).**

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">● število levkocitov je zvišano na 10-20 x 10⁹/L, ni redek porast tudi do 30-50 x 10⁹/L● absolutno (vsaj 4 x 10⁹/L) in relativno (več kot 50 %) prevladujejo limfociti● limfociti in monociti predstavljajo 60-70 % bele krvne slike● 10-30 % je reaktivnih T limfocitov*● blaga nevtropenija in trombocitopenija |
|--|

*pojavljajo se tudi pri primarni okužbi s CMV in HIV, pri toksoplazmozi, virusnem hepatitisu, rdečkah, ošpicah, mumpsu ter ob jemanju fenofitina.

V nekaterih ambulantah in tudi komercialno je na voljo **hitri aglutinacijski test na EBV okužbo (monospot)**. S tem testom ugotavljamo heterofilna protitelesa, ki se pojavljajo pri 80-90 % najstnikov in odraslih **od 1 tedna do 3 mesecev po okužbi** (5). Specifičnost testa je 84-100 %, njegova občutljivost pa je odvisna od starosti bolnika (pri odraslih >80 %, od starosti 4 leta do odraslosti 80 %, pri starosti 2-3 leta le 35 %, pri mlajših od 2 let ni protiteles) in od trajanja bolezni (pri odraslih v 1. tednu bolezni 75 %, v 2. tednu 90 %). Test je lahko včasih lažno pozitiven pri hepatitisu, limfomu, boleznih vezivnega tkiva in malariji (9).

V nekaterih zdravstvenih ustanovah je na voljo **test na prisotnost specifičnih protiteles proti EBV (tabela 3)**. Glede na značilni vzorec protitelesnega odziva lahko ugotovimo, v kateri fazi okužbe je bolnik. **IgM anti-VCA so znak akutne okužbe** in nastanejo takoj v času bolezni in večinoma izginejo v 2-3 mesecih. IgG anti-VCA se prav tako pojavijo v času bolezni, dosežejo vrh po treh tednih in so prisotna vse življenje. Anti-VCA protitelesa se pojavijo zgodaj v času bolezni pri več kot 90% bolnikov. Protitelesa proti zgodnjemu antigenu (anti-EA) se pojavijo v 3-4 tednih po začetku bolezni in izzvenijo v 3-6 mesecih (lahko več let). Pojavijo se le pri 70 % bolnikov. **Anti-EBNA se pojavijo šele v obdobju okrevanja po 3 mesecih** in so prisotna vse življenje, razen pri hudi imunski oslabilosti ali kronični aktivni okužbi z EBV (9).

Tabela 3: Prisotnost protiteles pri okužbi z EBV (9).

Okužba	Heterofilna protit.	IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	anti EA	anti EBNA
Akutna IM	+	+	++	+/-	-
Obdobje okrevanja	+/-	-	+	+/-	+
Okužba v preteklosti	-	-	+	-	+
Reaktivacija pri imunsko oslab. bolniku	-	-	++	+	+/-

Oseba, ki je prebolela EBV okužbo v preteklosti, ima prisotna protitelesa anti-EBNA in IgG anti-VCA.

Diferencialno diagnostično moramo ob simptomih in znakih IM **najprej pomisliti na okužbo s CMV**, ki povzroča heterofilno negativno IM (v 10 %). Sindrom IM se pojavlja še pri toksoplazmozi, okužbi s HIV in HHV-6, pri virusnih hepatitisih, limfomu in levkemiji ter pri nekaterih preobčutljivostnih reakcijah na zdravila (9). **Velikokrat je IM napačno obravnavana kot streptokokna angina**; pri bolnikih, ki so zdravljeni s polsintetskimi **penicilini** (redkeje drugi antibiotiki), se pri večini bolnikov pojavi intenziven **makulozni izpuščaj**. Po novih dognanjih je možno, da prihaja ob IM in hkratni antibiotični terapiji do razvoja trajne preobčutljivosti na antibiotik in ne za prehodno reakcijo ob okužbi. Svetovane so alergološke preiskave (17).

Klinično je okužba s **CMV** zelo podobna okužbi z EBV, le da redko opažamo obložene tonzile in povečane obodne bezgavke. Ne pomaga niti krvna slika, ki prav tako vsebuje reaktivne limfocite

(relativna limfocitoza z več kot 10 % reaktivnih limfocitov). Število levkocitov je normalno, višje ali nižje. Citopenija je redka. Običajno so blago povečane vrednosti serumskih aminotransferaz in alkalne fosfataze (9). S pomočjo hitrih testov na EBV lahko sicer EBV okužbo izključimo, vendar definitivna diagnoza CMV okužbe na primarnem nivoju ni možna (razen če imamo na voljo serologijo).

Diagnoza okužbe s **HHV-6** na primarni ravni je klinična, za pomoč v krvni sliki v obdobju izpuščaja opazamo levkopenijo z relativno limfocitozo (9). Okužbe s **HHV-7** na primarnem nivoju na podlagi pregleda ne moremo ločiti od okužbe s HHV-6, značilno pa je pojavljanje nekoliko kasneje v otroštvu (povprečna starost okužbe 26 mesecev) (5). Diagnostika Kaposijevga sarkoma (**HHV-8**) poteka na podlagi klinične slike, ki jo dermatolog potrdi z biopsijo (15).

Zdravljenje

Zdravljenje večine okužb je simptomatsko, protivirusne učinkovine pod določenimi pogoji predpisujemo za HSV-1, HSV-2, VZV in CMV okužbo. **Protivirusna zdravila ne preprečijo latentne okužbe s herpesvirusi v organizmu.**

Zdravljenje herpes simpleks okužb

Zdravljenje skrajša trajanje bolezni, omili njen potek in zmanjša izločanje virusa. Učinek zdravljenja je boljši pri primarnih simptomatskih okužbah kot pri ponovitvah bolezni (4).

Zdravljenje **gingivostomatitisa** je pri imunsko zdravih otrocih z običajnim potekom bolezni samo simptomatsko (antipiretiki, analgetiki, lokalni anestetiki, tekoča hladna hrana, tekočina!). Pri hudem poteku ali otrocih z imunsko motnjo se svetuje iv. ali p.o. zdravljenje s protivirusnimi zdravili ter obravnava pri infektologu.

Herpes labialis v običajnem poteku prav tako ne potrebuje zdravljenja. Zdravimo **le pri hudih oblikah**, saj je zdravljenje le deloma učinkovito, začeti je treba **v prvih 48-ih urah**. Zdravilo izbora je valaciklovir p.o. (2 g na 12 ur, 1 dan). Valaciklovir ima 3-5-krat boljšo biološko uporabnost od aciklovira in v krvi doseže večje koncentracije. Jemanje valaciklovirja po zgornji shemi je za en dan skrajšalo potek herpes labialisa, če je bolnik prvi odmerek zaužil takoj ob pojavu težav (9). **Topično zdravljenje z aciklovirom zmanjša trajanje labialnega herpesa za približno pol dneva.** Nekoliko bolj je učinkovita krema penciklovirja, ki pa ni registriran pri nas (19).

Tabela 4: Zdravljenje genitalnega herpesa (5,9).

primarni genitalni herpes (zdravljenje)	aciclovir ali valaciclovir	iv.	5 mg/kg x 3; 5-10 dni
		p.o.	200 mg x 5; 7-10 dni
ponavljajoči se (zdravljenje)	aciclovir ali valaciclovir	p.o.	200 mg x 5; 5 dni ali 800 mg x 2; 5 dni
		p.o.	500 mg x 2; 3 dni
ponavljajoči se (preprečevanje)	aciclovir ali valaciclovir	p.o.	200 mg x 1-5 ali 400 mg x 2; več mesecev
		p.o.	500-1000 mg x 1; več mesecev

Genitalni herpes zdravimo pri prvem zagonu, kakor tudi ob ponovitvah (tabela 4). Dodatek aciklovira v kremi ni pokazal učinka pri prvem zagonu, niti kasneje (5). Raziskave so pokazale, da zdravljenje prvega zagona z aciklovirom skrajša izločanje virusa za en teden, celjenje sprememb za 4 dni in celotno trajanje bolezni za 2 dni (5). Ob ponovnem zagonu je aciklovir manj učinkovit (9).

Ob pojavu simptomov je bolniku potrebno dati ključne informacijami o HSV okužbi (tabela 5).

Tabela 5: Ključne informacije za bolnika z genitalnim herpesom (25).

- virus ostaja v telesu vse življenje, možne so ponovitve bolezni
- možnost zdravljenja simptomatske okužbe
- možnost kemoprofilakse (hude in pogoste ponovitve)
- pomembnost seznanjenosti sedanjega in prihodnjih spolnih partnerjev o obstoječi okužbi
- tveganje za prenos virusa na spolnega partnerja tudi med brezsimptomnimi obdobji, še posebej v prvem letu po okužbi
- svetovanje abstinence od spolnih odnosov z neokuženim partnerjem, ko so prisotne bolezenske spremembe ali prodromalni znaki
- kondomi zmanjšajo (ne pa popolnoma izničijo) tveganje za prenos genitalnega herpesa
- svetuje se testiranje brezsimptomnega partnerja na HSV okužbo
- pri osebah z genitalnim herpesom obstaja zvečano tveganje za prenos HIV okužbe
- nosečnice morajo opozoriti ginekologa na prisotnost okužbe oz. prisotnost okužbe pri partnerju

S kemoprofilakso HSV okužb preprečimo nove zagone ali jih vsaj omilimo. Kemoprofilakso predpišemo bolnikom s hudim potekom in pogostimi ponovitvami (vsaj 6-krat letno), bolnikom pri katerih prihaja do erythema multiforme in osebam z imunsko motnjo (npr. okuženim s HIV). Pri imunsko zdravih je lahko kemoprofilaksa **tudi intermitentna** - ob okoliščinah, ki ponavadi sprožijo ponovitev (sončenje, zobozdravniški poseg, stres, menstruacija itd.).

Glede na več raziskav kronična supresija zmanjša pogostost genitalnih ponovitev za 75 %, ob tem tudi po petih letih jemanja aciklovirja ni prišlo do toksičnega učinka. **Kemoprofilaksa zmanjša pogostost brezsimptomnega izločanja HSV v genitalnem traktu za več kot 80 % (5).**

HSV herpetični keratitis zdravijo oftalmologi lokalno in p.o. (9).

Zdravljenje VZV okužb

Zdravljenje **noric** pri zdravih otrocih do starosti 12 let je praviloma simptomatsko (tabela 6). Uporabljamo antipiretik paracetamol, oralne antihistaminike proti srbenju, svetuje se redno prhanje. Acetilsalicilne kisline (Aspirin®) ne uporabljamo zaradi nevarnosti Reyevega sindroma. Na kožne spremembe ne dajemo mazil, krem, posipov. Pri nenavadno hudem ali podaljšanem poteku in otrocih z imunsko motnjo zdravimo s specifičnimi zdravili (9, 18).

Tabela 6: Zdravljenje bolnikov z noricami (9)

ohranjena imunost	do 12 let	simptomatsko				
	12-18 let	primarni stik	simptomatsko			
		sekundarni stik	aciklovir	p.o.	5x 800 mg	5-7 dni
	nad 18 let		valaciklovir ali	p.o.	3x 1000 mg	5-7 dni
			aciklovir	p.o.	5x 800 mg	5-7 dni
nosečnice		aciklovir	p.o.	5x 800 mg	5-7 dni	
	zapleti	aciklovir iv. v bolnišnici				
oslabljena imunost	blago do zmerno: -s solidnimi tumorji -na th z glukokortikoidi -na majhnih odm. citostatikov	valaciklovir ali	p.o.	3x 1000 mg	vsaj 7 dni	
		aciklovir	p.o.	5x800 mg	vsaj 7 dni	
	hudo oslabljena imunost: HIV, krvni rak, veliki odm. citostatikov, prejemniki org.	aciklovir i.v. v bolnišnici				
		zapleti	aciklovir i.v. v bolnišnici			

V starosti **12-18 let** se svetuje aciklovir v primeru sekundarnega stika (drugi primer okužbe v družini) z virusom VZV.

Pri zdravih **odraslih** in odraslih z blago-zmerno imunsko motnjo poteka protivirusno zdravljenje z aciklovirom ali valaciklovirom peroralno. Zdraviti je potrebno v **48-ih urah** po pričetku izpuščaja. Pri hudih noricah, pnevmonitisu, osebah s hudo imunsko motnjo (HIV, onkološki bolniki, transplantiranci) je potrebno iv. zdravljenje v bolnišnici (18).

Osebam z imunsko motnjo, nosečnicam in novorojencem (matere so norice dobile 5 dni pred do 2 dni po porodu), ki so **bili v stiku z noricami**, moramo v roku 72-96 ur dati **specifične VZV intravenske Ig** (VZIg) (9).

V Sloveniji imamo na voljo oslabljeno enovalentno **cepivo** (Varivax®) za starejše od enega leta in živo oslabljeno štirivalentno OMRV (ošpice, mumps, rdečke, VZV) cepivo (Proquad®) za uporabo v starosti 1-12 let.

Cepljenje pred stikom z noricami svetujemo VZV-seronegativnim ženskam v rodnem obdobju, zdravstvenim delavcem, delavcem v vzgoji in šolstvu in osebam, ki so v stiku z imunsko oslabljenimi bolniki. **Cepljenje je kontraindicirano za osebe z oslabljeno celično imunostjo. Cepimo tudi za preprečevanje noric pri dovzetnih osebah, ki so prišle v stik z noricami (v 72 urah).** Kot zaplet po cepljenju z monovalentnim cepivom se lahko pojavi lahka oblika noric, ki jo povzroča cepilni virus (9).

Bolniki s **pasovcem**, pri katerih ne pričakujemo zapletov (mlajši od 50 let, imunsko zdravi, z blago bolečino in blagim izpuščajem, lokalizacijo izpuščaja na trupu), protivirusnega zdravljenja ne potrebujejo. Zelo pomembno je, da **prizadeti del kože, kjer je pasovec, obvarujemo pred bakterijsko okužbo**, zato ga sterilno pokrijemo. Če je prisotno tudi hudo vnetje dela okrog mehurčkov, mesto nekaj dni hladimo z obkladki fiziološke raztopine, ki jih zelo pogosto menjavamo.

Protivirusno zdravljenje je priporočljivo za vse bolnike, ki so starejši od 50 let, za vse bolnike z zmerno do hudo akutno bolečino in tiste s hujšimi spremembami po koži, ter za vse osebe z dejavniki tveganja za hujši potek bolezni (tabela 7).

Brivudin* je kontraindiciran pri osebah z imunsko motnjo, še posebej pri tistih, ki prejema oz. bodo v kratkem prejeli 5-fluorouracil ali podobna zdravila (citostatik). Pri osebah s hudo imunsko motnjo in diseminirani okužbi je potrebno i.v. zdravljenje. **Bolniki z očesno ali ušesno prizadetostjo potrebujejo napotitev h oftalmologu oz. otorinolaringologu.**

Zdravljenje je treba začeti v 72 urah po pojavu izpuščaja, po tem obdobju pa še vedno pride v poštev zdravljenje pri herpes oftalmikusu, otikusu, imunokompromitiranih in bolnikih z hudimi sistemskimi zapleti (11, 18).

Tabela 7: Zdravljenje bolnikov s pasovcem (9).

ohranjena imunost	pod 50 let	odsojna ali blaga bolečina	simptomatsko			
		zmerna do huda bolečina	valaciclovir ali	p.o.	3x 1000 mg	7 dni
			aciclovir ali	p.o.	5x 800 mg	7 dni
	nad 50 let	brivudin*	p.o.	1x 125 mg	7 dni	
		valaciclovir ali	p.o.	3x 1000 mg	7 dni	
		aciclovir ali	p.o.	5x 800 mg	7 dni	
	zoster oftalmikus ali optikus	brivudin*	p.o.	1x 125 mg	7 dni	
		valaciclovir ali	p.o.	3x 1000 mg	7 dni	
oslabljena imunost	blago do zmerno: - s solidnimi tumorji v remisiji -po imunosupr. zdrav.	aciclovir ali	p.o.	5x 800 mg	7 dni	
		valaciclovir ali	p.o.	3x 1000 mg	7 dni	
	hudo oslabljena imunost: -levkemija/limfom -na imunosupresivih -prejemniki presadkov	aciclovir iv. v bolnišnici				
	s HIV/AIDS-om: en dermatom (ne obraz)	valaciclovir ali	p.o.	3x 1000 mg	7-10 dni	
		aciclovir	p.o.	5x 800 mg	7-10 dni	
s HIV/AIDS-om: obrazni, več dermatomov	aciclovir iv. v bolnišnici					
razsejana bolezen	aciclovir iv. v bolnišnici					

V slovenski raziskavi so primerjali učinkovitost **zdravljenja akutnega pasovca s TENS-om** in protivirusnimi zdravili oz. kombinacijo. TENS v monoterapiji je bil najbolj uspešen pri zmanjšanju pojavnosti subakutne herpetične nevralgije (20).

Pri blagi **bolečini ob akutnem zoostru** izberemo paracetamol ali nesteroidni antirevmatik, pri hujši dodamo šibek opioid (tramadol). Pri zelo hudi bolečini lahko bolnik prejema močan opioid

(oksikodon). Mnenja o uporabi glukokortikoidov v kombinaciji s protivirusnimi zdravili so deljena, nekateri jih priporočajo pri bolnikih s hudo vnetno reakcijo ali akutno bolečino (9).

Zdravljenje **postherpetične nevralgije** zahteva veliko mero potrpežljivosti tako pri bolniku kot pri zdravniku. Patofiziologija PHN je kompleksna in vključuje periferne in centralne procese. Njena kompleksnost je hkrati priložnost za zdravljenja z različnimi mehanizmi delovanja in pogosto učinek dosežemo šele s kombinacijo večih farmakoloških prijemov. Poskušali bomo predstaviti **stopenjsko zdravljenje PHN**, glede na smernice v literaturi (21). Zdravila 1. izbora so triciklični antidepresivi, gabapentin, pregabalin in topikalni 5% lidokainski obliž (tabela 8). Opioidi, tramadol, kapsaicinska krema in 8% kapsaicinski obliž so v različnih smernicah zdravila 2. ali 3. izbora. Pri neobvladani PHN pridejo v poštev invazivne metode, kot npr. iv. lidokain, epiduralna blokada, intratekalni steroidi itd. V tem primeru bolnika napotimo v protibolečinsko ambulanto.

Od spomladi leta 2016 je tudi v Sloveniji na voljo cepivo proti pasovcu (Zostavax®), ki zmanjšuje tveganje za razvoj pasovca in PHN. Gre za živo cepivo z oslABLJENIMI virusi. Priporočljivo je za osebe stare 60 let in več (za imunsko oslABLJENE le po presoji lečečega specialista/infektologa) (22). Cepimo ne glede na v preteklosti prebolele norice ali pasovec, vendar oseba ne sme imeti aktivnega izpuščaja. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva, lahko hkrati s cepljenjem proti gripi ali pneumokoku. Pomembno je, da ga izvedemo vsaj 1 mesec pred predvidenim zdravljenjem, ki bi vplivalo na imunski sistem osebe (citostatiki, glukokortikoidi, biološka zdravila itd.) (23).

Leta 2018 je bilo v EU izdano dovoljenje za promet za rekombinantno adjuvantno (mrtvo) cepivo (**Shingrix®**), ki ga v Sloveniji še ni na voljo, se pa uporablja v večih državah EU in v ZDA. Shingrix je cepivo, ki se uporablja pri odraslih od 50. leta starosti naprej za zaščito pred pasovcem in PHN. Uporablja se lahko tudi pri starejših od 18 let, pri katerih obstaja povečano tveganje za pasovec. Osnovna shema cepljenja je sestavljena iz dveh injekcij z dvomesečnim razmakom. Po potrebi se drugi odmerek lahko injicira pozneje, najpozneje pa šest mesecev po prejemu prvega odmerka. Imunsko oslABLJENI, ki jim lahko koristi krajša shema cepljenja, lahko prejmejo drugi odmerek v roku enega do dveh mesecev po prvem.

VZVIg je po izpostavitvi pasovcu priporočljiv za vse dovzetne osebe (glej priporočila za norice).

Tabela 8: Zdravila prvega izbora za zdravljenje postherpetične nevralgije (22).

TCA	amitriptilin	10-25 mg p.o. pred spanjem, dvig doze za 25 mg na 2-4 tedne do učinka oz. do doze 75-150 mg na dan. V enem odmerku ne več kot 75 mg.
antikonvulzanti	gabapentin	1.dan 300 mg, 2.dan 2x 300 mg, 3.dan 3x 300 mg. Potem glede na bolnikov odziv in prenašanje lahko dvig po 300 mg/dan na 2 do 3 dni do max. odmerka 3.600 mg/dan. Doze nad 1800 mg/dan se na splošno niso pokazale za bolj učinkovite.
	pregabalin	150 mg (75 mg 2x na dan ali 50 mg 3x na dan), glede na bolnikov odziv mogoče čez 3 do 7 dni odmerek zvečati na 300 mg na dan – če je potrebno – čez nadaljnjih 7 dni na največji odmerek 600 mg na dan.
lidokainski obliž		12 h na dan na boleče področje, max. trije obliži naenkrat, na suho, nepoškodovano kožo (ko so se mehurčki posušili)

Zdravljenje infekcijske mononukleoze

Zdravljenje IM je **simptomatsko** (antipiretiki), svetovan je počitek, pretirana telesna aktivnost je v prvem mesecu odsvetovana zaradi nevarnosti rupture vranice. Glukokortikoidi so indicirani pri nevarnosti zapore dihalne poti, avtoimunski hemolitični anemiji, hudi trombocitopeniji ali prizadetosti osrednjega živčevja (prednizon 40-60 mg dnevno, 2-3 dni, nato postopno zniževanje v 1-2 tednih). Glede na pregledni članek iz leta 2015 so podatki o učinkovitosti glukokortikoidov deljeni (24). **Protivirusna terapija nima kliničnega učinka** (9, 16).

Zdravljenje CMV okužbe

Zdravljenje CMV okužbe pri imunsko zdravih ni potrebno. Pri osebah z imunsko motnjo se svetuje ganciklovir i.v. in valganciklovir p.o., pri CMV pljučnici še dodatek specifičnih CMV imunoglobulinov (18).

CMV okužba vpliva na uspeh presaditve organov, zato je njena preprečitev izredno pomembna. Za preprečevanje CMV okužbe ali boleznih imamo na voljo dva pristopa: zaščitno zdravljenje (profilaksa) in predbolezensko zdravljenje (*angl.* pre-emptive treatment). S profilakso (hočemo preprečiti okužbo) začnemo takoj ali zelo zgodaj (nekaj dni) po presaditvi. Pri predbolezenskem zdravljenju se spremlja virusno breme navadno enkrat tedensko in ugotavlja okužbo še preden postane klinična, šele ob dvigu virusnega bremena se uvede zdravljenje (17).

Zdravljenje okužb s HHV-6, 7 in 8

Zdravljenje bolnikov z exanthema subitum na primarnem nivoju je simptomatsko.

Zaključek

Herpesvirusi po okužbi trajno ostajajo v telesu in čakajo na ugodne pogoje za reaktivacijo. Protivirusna zdravila ne preprečijo latentne okužbe s herpesvirusi v organizmu. Potek okužb pri osebah z imunsko motnjo je hud, lahko celo smrten. V zadnjih letih je prišlo do razvoja cepiv, ki bodo v prihodnosti verjetno zmanjšala breme boleznih in predvsem zapletov okužb s herpesvirusi.

Reference

1. <http://www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp>., International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2015 Release.
2. Looker KJ, Magaret AS, May MT et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLoS One. 2015;10(10):e0140765.
3. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. PLoS One. 2015;10(1):e114989.
4. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram 2002.
5. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press 2007.
6. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. N Engl J Med 1987; 316(23):1444-1449.

7. Miller CS, Danaher RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(1):43-50.
8. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infections. *J. Infect Dis* 2002;186(Suppl. 1):71-77.
9. Tomažič J, Strle F. *Infekcijske bolezni*. 2nd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo 2017.
10. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.
11. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2011;83(12):1432-7.
12. Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002; 66(9):1723-30.
13. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis* 2017.
14. Tomažič J. Preprečevanje in zdravljenje okužb, povzročenih z virusom citomegalije, pri presaditvah čvrstih organov. *Zdrav Vestn* 2011;80:285-92.
15. Bennett JE, Dolin R, Mandell MJ. *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier Health Sciences 2014.
16. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2015; 91(6):372-6.
17. Ónodi-Nagy K, Bata-Csörgo Z, Varga E, et al. Antibiotic Induced Cutaneous Rash in Infectious Mononucleosis: Overview of the Literature. *J Allergy Ther* 2015;6:222.
18. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2. izdaja. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva in 2013.
19. Spruance SL, Nett R, Marbury T, et al. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2238-2243.
20. Stepanović A, Kolšek M, Kersnik J, Erčulj V. Prevention of post-herpetic neuralgia using transcutaneous electrical nerve stimulation. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(9-10):369-74. [Elektronski]
21. Argoff CE. Review of Current Guidelines on the Care of Postherpetic Neuralgia. *Postgrad Med*. 2011;0 123(5):134-42.
22. <https://www.nijz.si/sl/pasavec-ali-herpes-zoster>. [Elektronski]
23. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58:44-100.
24. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11):CD004402.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.
26. Smith JS, Herrero R, Bosetti C. Herpes Simplex Virus-2 as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002 in 94(21):1604-1613.

Okužbe popotnikov

Avtor: **Aja Pajnik Snoj**¹, dr. med.

1) Urgentni center UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Recenzent: asist. dr. **Tadeja Kotar**², dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Ob vedno hitrejši globalizaciji sveta se za potovanja v daljne kraje odloča vedno več ljudi. 43-79 % popotnikov, ki obiščejo države v razvoju na potovanju tudi zbolijo (1). Najpogostejši simptom, ki ga navajajo popotniki je driska (2). Zaradi daljših inkubacijskih dob nekaterih patogenov in krajšega časa potovanja v moderni dobi mnogi popotniki zbolijo šele ob prihodu v domačo državo, takšni bolniki bodo obiskali tudi vašo urgentno ambulanto. Najpogostejše težave, ki bolnika po končanem potovanju privedejo k zdravniku so: vročina, driska, krvavo blato, kožne spremembe, zlatenica, kašelj, bolečine v trebuhu, pekoče mikcije in povečane bezgavke (3).

Vzrok okužbe so lahko endemični infekcijski povzročitelji, ki se sicer na območju Slovenije ne pojavljajo, ali pa "običajne" bolezni npr. gripa, pielonefritis, pljučnica.

Ob bakterijski okužbi je treba pomisliti tudi na okužbo z večkratno odpornimi bakterijami, ki so na primer bolj pogoste na območju južne (J Azija) in jugovzhodne (JV Azija) Azije, kar bo pomembno pri izbiri antibiotične terapije (3).

Popotnik z drisko

Potovalna driska prizadene velik odstotek popotnikov, predvsem tistih, ki potujejo po državah z nižjimi higienskimi standardi. Najpogostejši so bakterijski povzročitelji, ki so odgovorni za 80-90 % okužb. Sledijo virusni povzročitelji (5-15 %), bolj kroničen potek pa ima okužba s paraziti, ki povzročajo do 10 % okužb (4).

Ob zastrupitvi z bakterijskimi toksini se simptomi pojavijo po nekaj urah, prevladuje bruhanje, večinoma izzvenijo po 12h. Bakterijske in virusne okužbe imajo inkubacijsko obdobje 6-72h, okužbe s paraziti pa 1-2 tedna (4).

Glede na jakost težav je potovalna driska razdeljena v tri kategorije (5):

- Blaga akutna: je znosna, ne ovira vsakdanjih aktivnosti.
- Zmerna akutna: je moteča, ovirane so planirane aktivnosti.
- Huda akutna: je onesposobljujoča, planirane aktivnosti so neizvedljive. Dizenterija vedno spada v to kategorijo.

Drisko zdravimo simptomatsko z ustrežno hidracijo in zdravili za zmanjšanje črevesne motilitete, ki pa se ne uporabljajo kadar gre za krvavo drisko in prisotnost vročine. Antibiotično zdravljenje skrajša trajanje simptomov v povprečju za 1 dan. Glede na to je treba pretehtati koristi zdravljenja glede na možna tveganja, kot je poselitev z bakterijami, ki so odporne na antibiotično zdravljenje in porušeno ravnovesje črevesne mikrobiote. V smernicah priporočajo simptomatsko zdravljenje blage driske, ob zmerni driski pa je možno dodati tudi antibiotik. Pri zdravljenju hude driske se priporoča uporaba antibiotikov, v prvi vrsti Azitromicin 1000 mg v 1 odmerku, ali 1x na dan 3 dni. Kot

alternativa se uporabljajo fluorokinoloni, vendar so predvsem v JV Aziji razširjeni rezistentni povzročitelji, prav tako pa niso primerna izbira ob krvavi driski in pridruženi vročini (5).

Mikrobiološko diagnostiko potrebujejo tisti bolniki, ki imajo sistemske znake okužbe, znake kolitisa (krvavo in sluzasto blato, krči), predhodno uporabo antibiotikov in kronično drisko s simptomi zgornjega gastrointestinalnega trakta (4).

Popotnik z vročino

Ob driski je vročina najpogostejši simptom zaradi katerega popotniki poiščejo zdravniško pomoč (2). Ko iščemo potencialnega infekcijskega povzročitelja moramo bolnika povprašati o spremljajočih znakih in simptomih. Ali ima ob tem pridružen kašelj? Drisko? Izpuščaj? Povečane bezgavke? Hepatosplenomegalijo? Spremembo v zavesti? (tabela 1) Pri jemanju anamneze je poleg natančne lokacije potovanja pomemben podatek tudi glede izpostavljenosti popotnikov tekom potovanja, saj se patogeni prenašajo na različne načine npr. kontaminirana hrana in voda, insekti, vodne površine, zemlja (tabela 2) (6). Prav tako je pomembno ali se je bolnik pripravil na potencialno tveganje s cepljenjem ali preventivnim jemanjem zdravil. Ko se odločamo glede testiranja za posameznega povzročitelja, je potrebno razmisliti na katerih področjih (tabela 2) in pod katerimi pogoji se ti sploh pojavljajo – npr. komar *Anopheles*, ki sicer prenaša malarijo ne živi na višjih nadmorskih višinah.

Tabela 1: Klinični znaki pri izbranih infekcijskih obolenjih (3)

POGOSTI KLINIČNI ZNAKI	NAJPOMEMBNEJŠE OKUŽBE, KI SE POJAVLJAJO PRI POPOTNIKI
Vročina in izpuščaj	Denga, chikungunya, zika, ošpice, rikecioze, tifus/paratifus, meningokocemija, akutni HIV, norice
Vročina in bolečina v trebuhu	Tifus/paratifus, amebni jetrni absces
Vročina in levkocitopenija	Denga, malarija, rikecioza, tifus, chikungunya, zika, akutni HIV
Vročina in krvavitve	Hemoragična vročica (denga, rumena vročica, Ebola, Lassa), meningokocemija, leptospiroza, rikecioza
Vročina in artralgijska ali mialgijska	Chikungunya, denga, zika, gripa
Vročina in eozinofilija	Akutna shistosomoza
Vročina in pljučni infiltrati	Gripa, legioneloza, tuberkuloza, akutna shistosomoza, vročica Q, leptospiroza, Bližnje Vzhodi respiratorno sindrom, akutna histoplazmoza ali kokcidiomikoza, psitakoza, kuga
Vročina in spremenjena zavest	Cerebralna malarija, Japonski encefalitis, virus Zahodnega Nila, meningokokni meningitis, steklina, Afriška tripanosoma
Vročina in zlatenica	Akutni virusni hepatitis (A, B, C, E), rumena vročica, hemoragične ročice, huda malarija, leptospiroza
Vročina, ki traja več kot 2 tedna	Malarija, tifus, mononukleoza, citomegalovirusna okužba, toksoplazmoza, akutni HIV, akutna shistosomoza, bruceloza, tuberkuloza, vročica Q, visceralna leishmanioza
Vročina z nastankom več kot 6 tednov po potovanju	Malarija (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>), akutni hepatitis, tuberkuloza, amebni absces jeter, Afriška tripanosoma

Kratice: HIV, virus človeške imunske pomanjkljivosti (Ang. human immunodeficiency virus)

Kadar imamo pred sabo bolnika, ki se je v zadnjem mesecu vrnil s potovanja po tropskih državah najprej pomislimo na okužbo z malarijo. To je pomembno, saj je malarija geografsko zelo razširjena in pogost povzročitelj vročinskih obolenj. Je najpogostejši vzrok vročinskega obolenja po vrnitvi iz Podсахarske Afrike (3, 7, 9). Predvsem pa jo moramo izključiti, saj se lahko okužba s *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) kaže s hitrim poslabšanjem in težjim potekom, ob tem pa imamo na voljo učinkovita zdravila (8, 9). Proti drugim vročinskim obolenjem, ki so prav tako pogosta v tropskih krajih npr. denga, chikungunya, zika pa imamo na voljo le simptomatske ukrepe (8).

Diagnostična metoda, ki jo izberemo, je krvni razmaz ter pregled goste kaplje krvi pod mikroskopom. Najbolj povedno je, če vzorec krvi vzamemo med napadom mrzlice (8). Uporabimo lahko tudi hitre teste za malarijo. Preiskave na druge povzročitelje so bolj epidemiološkega pomena, kot da bi nam pomagale pri hitri diagnostiki akutnega obolenja (8).

Pri bolniku z nezapletenim potekom bolezni, ki nima hudih pridruženih bolezenskih stanj in je imunokompetenten se bomo odločili za ambulantno zdravljenje.

Prva izbira zdravil peroralnih zdravil pri bolniku z malarijo, ki ne potrebuje bolnišničnega zdravljenja je artemeter 20 mg/lumefantrin 120 mg (Riamet); 4 tbl 2x/dan za 3 dni (8, 2). Vsakega bolnika s sumom na malarijo moramo napotiti k specialistu infektologu, saj je poleg klinične slike in laboratorija pomembna tudi parazitemija, na osnovi katere se odločamo glede zdravljenja (peroralno ali parenteralno).

Tudi denga ima lahko hujši potek s hemoragično mrzlico, vendar je ta zelo redek in se pogosteje pojavlja pri ljudeh, ki so jo že preboleli (8). Denga je bolj pogosta ob vrnitvi iz Azije in Južne Amerike (J Amerika) (9).

Kadar sumimo na morebitno okužbo z ziko in je bolnica noseča, je pomembno da speljemo potrebno diagnostiko za prepoznavanje virusa ter v obravnavo vključimo tudi ginekolog (8, 10).

Epidemiološko pomembno je tudi prepoznavanje drugih hemoragičnih mrzlic (npr. Lassa, Ebola, Marburg), okužba s katerimi je redka, vendar ima visoko smrtnost (8, 9). Prav tako je ob vročinskem obolenju potrebno pomisliti na redke bakterijske okužbe npr. leptospiroza, meningokocemija ali rikeciza, ob katerih bolniki potrebujejo hitro specifično zdravljenje (8).

Tabela 2: Pogoste s potovanji povezane okužbe, njihove inkubacijske dobe, geografsko endemično območje in način prenosa (1, 2, 3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

BOLEZEN	OBIČAJNA INKUBACIJSKA DOBA (INTERVAL)	GEOGRAFSKO ENDEMIČNO OBMOČJE	NAČIN PRENOSA
Chikungunya	2-4 dni (1-14 dni)	Indija, Malezija, Singapur, Karibi	pik komarja
Kolera	2h-5 dni	Afrika, deli Azije	fekalno-oralno, kontaminirana voda
Denga	4-8 dni (3-14 dni)	Amerika, JV Azija, Vzhodni mediteran, zahodni Pacifik, Afrika	pik komarja
Japonski encefalitis	3-14 dni (1-20 dni)	JV Azija, Oceanija	pik komarja

BOLEZEN	OBIČAJNA INKUBACIJSKA DOBA (INTERVAL)	GEOGRAFSKO ENDEMIČNO OBMOČJE	NAČIN PRENOSA
Encefalitis zahodnega Nila	3-14 dni (1-20 dni)	Afrika, Bližnji Vzhod, Srednja Azija, Severna Amerika	pik komarja, stik z okuženo krvjo
Akutna histoplazmoza	2-14 dni	Ohio, Mississippi rečni dolini	vdihavanje spor, ki so prisotne v zemlji
Tifus in paratifus	7-18 dni (3-60 dni)	Indija, Bližnji vzhod, Južna Amerika	fekalno-oralno, kompromitirana hrana/voda
Leptospiroza	7-12 dni (2-26 dni)	Južna Azija, Oceanija, Karibi, Podсахarska Afrika	stik s sladkimi vodami
Malarija, <i>P. falciparum</i>	6-30 dni (98 % v 3 mesecih od potovanja)	Podсахarska Afrika, manj JV Azija	pik komarja
Malarija, <i>P. vivax</i>	8 dni-12 mesecev	JV Azija, J Amerika	pik komarja
Rikecijoza	4 dni-3 tedne	Evropa, Afrika, Indija, Bližnji Vzhod	vbod klopa, pik stenice
Zika virus	3-14 dni	J Amerika, Azija, Afrika	pik komarja
Hepatitis A	28-30 dni (15-50 dni)	Široko razširjen, več v državah s slabšo higieno	fekalno-oralno
Hepatitis E	26-42 dni (2-9 tednov)	Široko razširjen, več v J in V Aziji	fekalno-oralno
Akutna shistosomoza (mrzlica Katayama)	4-8 tednov	Afrika, J Amerika, V Azija	stik s sladkimi vodami
Hepatitis B	90 dni (60-150 dni)	Bližnji Vzhod, Severna Afrika, JV Azija, Centralna in J Amerika	stik z okuženo krvjo, spolni stik
Visceralna Leishmanioza	2-10 mesecev (do več let)	V Afrika, Brazilija, Bližnji Vzhod	ugriz peščene muhe
Tuberkuloza	primarna - tedni, reaktivacija - leta	Indija, JV Azija, Južna Afrika	kapljično, nepasterizirani mlečni izdelki
Tripanosomoza	30 dni-leta	Podсахarska Afrika	pik muhe cece
Strongiloidoza	3 dni-leta	JV Azija, Afrika, Vzhodni Pacifik	stik s peskom/zemljo

Nove in aktualne okužbe

Ko razmišljamo o morebitnih povzročiteljih infekcijskega obolenja, nam je v pomoč poznavanje aktualnih izbruhov patogenov, podatke o katerih lahko najdemo na spletnih straneh Evropskega centra za obvladovanje in preprečevanje bolezni (ECDC – European centre for disease prevention and control), Centra za obvladovanje in preprečevanje bolezni (CDC- Centers for Disease Control and Prevention) ali Svetovne zdravstvene organizacije (WHO – World health organisation).

Ebola

Ebola je redka, vendar nevarna okužba z visoko smrtnostjo. Virus se prenaša z okuženimi telesnimi tekočinami ter se lahko razvije v hemoragično mrzlico. V pozni fazi okužbe se kaže s krvavitvami (najpogosteje melena) in petehijami (17). Okužba se prične z nespecifičnimi simptomi kot je nenadna vročina, bolečine v mišicah, zmanjšan apetit, oslabelost, glavobol, bolečine v trebuhu, driska in bruhanje. Inkubacijska doba je 2-21 dni po izpostavljenosti (18).

Pomembno je, da poskrbimo za osamitev bolnika ter zadostno zaščitno opremo vseh oskrbovalcev. Okužbo se potrdi s testom verižne reakcije s polimerazo (PCR - polymerase chain reaction) okužene krvi 72h po nastopu vročine (17). Zdravljenje je podporno, leta 2020 je bilo odobreno tudi zdravljenje z monoklonalnimi protitelesi (17, 18).

Večji izbruh Ebole je vztrajal od leta 2014 do leta 2016 v zahodni Afriki. Od takrat se je pojavilo več manjših izbruhov pred vsem v Demokratični republiki Kongo, pa tudi v Gvineji (18).

V razvoju je več cepiv, ki so se izkazala kot učinkovita proti okužbi. Kljub temu še ni novitega načrta za najbolj primerno strategijo imunizacije (17).

Bližnje Vzhodni respiratorni sindrom

Bližnje Vzhodni respiratorni sindrom (Ang. Middle Eastern Respiratory Syndrome - MERS-CoV) povzroča beta-koronavirus, ki se je pojavil leta 2012 na Bližnjem Vzhodu in povzroča respiratorno obolenje z do 35 % smrtnostjo (19). Prenaša se kapljično iz človeka na človeka, prenašajo pa ga tudi kamele. Hujša oblika bolezni se pogosteje pojavi pri bolnikih, ki imajo pridružene kronične bolezni npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen, arterijska hipertenzija, debelost, sladkorna bolezen (19). Kaže se s pojavom visoke vročine in suhega kašlja, prisotni pa so lahko tudi gastrointestinalni simptomi. Le ti se pojavijo 2-14 dni po stiku z okuženo osebo. Ob težjem poteku pride do hude pljučnice, akutnega respiratornega distresnega sindroma (ARDS - acute respiratory distress syndrome) in ledvične odpovedi. Zdravljenje je podporno (19).

Opičje koze

Maja leta 2022 je prišlo do več manjših izbruhov opičjih koz po Evropi in Združenih državah Amerike (21). Sicer so endemična okužba v centralni in zahodni Afriki. Inkubacijsko obdobje večinoma traja 1-2 tedna dokler se ne pojavijo klinični znaki; vročina, slabo počutje, veziko-pustularni izpuščaj (slika 1) in povečane bezgavke. Bolezen traja 2-4 tedne. Ob težjem poteku se lahko zaplete s pneumonitisom, encefalitisom, keratitisom, ki ogroža vid in sekundarnimi bakterijskimi okužbami (20).

Ob zadnjem izbruhu opazamo večjo pojavnost v populaciji moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, sicer je za prenos potreben bližnji direkten kontakt z izpuščaji ali telesnimi tekočinami (21).

Do sredine junija 2022 ni bilo poročanj o smrtnih žrtvah med obolelimi v ne-endemičnih področjih (21). V prejšnjih izbruhih je bila smrtnost do 10 %, smrti je bilo največ pri majhnih otrocih in obolelih z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (Ang. HIV - human immunodeficiency virus) (20).

Slika 1: Izpuščaj pri opičjih kozah (22)



Zaključek

Popotniki večinoma zbolijo za samoomejujočimi boleznimi, vendar pa moramo pomisliti tudi na življenje ogrožajoče bolezni, ki potrebujejo hitro diagnostiko in ukrepanje (8). Klinik mora hkrati pomisliti na dva seznama možnih diagnoz; bolezni, ki bi povzročile simptome pod normalnimi okoliščinami in bolezni, ki so povezane s potovanji. Ko od bolnika prejmemo vse potrebne podatke, si lahko pri postavitvi delovne diagnoze pomagamo z informacijami priročno združenimi na enem mestu (npr. tabela 1, tabela 2). Tako bomo lažje nadaljevali z zdravljenjem, nadaljnjo napotitvijo ter morebitnimi potrebnimi varnostnimi in izolativnimi ukrepi.

Reference

1. Wood SM, Brett-Major DM. Risk mitigation for travelers: managing endemic and emerging threats. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Sep 30;129(9):612-619.
2. Tomažič, Strle, Arnež, et al. Infekcijske bolezni. 2. dopolnjena izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; 475-504p.
3. Wilson ME. Fever. CDC: Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [place unknown]: CDC 2019 Junij 24 [citirano 2022 Julij 1]; Dostopno na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/posttravel-evaluation/fever#5763>
4. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015 Jan 6;313(1):71-80.
5. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl_1):S57-S74.
6. Thwaites GE, Day NP. Approach to Fever in the Returning Traveler. *N Engl J Med.* 2017 Feb 9;376(6):548-560.

7. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006 Jan 12;354(2):119-30.
8. Pepe F, Akinci E, Bodur H. What to know about travel related infections. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2018; 7:1
9. Buss I, Genton B, D'Acremont V. Aetiology of fever in returning travellers and migrants: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med.* 2020 Dec 23;27(8):taaa207.
10. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, et al. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21;374(16):1552-63.
11. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Professionals about Histoplasmosis [Internet]. [place unknown]: CDC [2021 Jan 14; citirano 2022 Jun 30]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/histoplasmosis/health-professionals.html#two>
12. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, et al. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Pathogens.* 2020 Jun 13;9(6):468.
13. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Cholera Vaccine for Travelers [Internet]. [place unknown]: CDC [2022 Jun 8; citirano 2022 Jun 30]. Dostopno na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/news-announcements/cholera-vaccine-for-travelers#note>
14. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Schistosomiasis [Internet]. [place unknown]: CDC [2019 Avg 14; citirano 2022 Jun 30]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>
15. WHO: World Health Organisation. Leishmaniasis [Internet]. [place unknown]: WHO [2022 Jan 8; citirano 2022 Jun 30]. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
16. WHO: World Health Organisation. Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness) [Internet]. [place unknown]: WHO [2022 Jan 10; citirano 2022 Jun 30]. Dostopno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))
17. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1832-1842.
18. WHO: World Health Organisation. Ebola virus disease[Internet]. [place unknown]: WHO [2021 Feb 3; citirano 2022 Jul 3]. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
19. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1063-1077.
20. Adler H, Gould S, Hine P, et al. NHS England High Consequence Infectious Diseases (Airborne) Network. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022 May 24:S1473-3099(22)00228-6.
21. WHO: World Health Organisation. Multi-country monkeypox outbreak: situation update [Internet]. [place unknown]: WHO [2022 Jun 27; citirano 2022 Jul 5]. Dostopno na: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
22. CDC: Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [place unknown]: Monkeypox - Clinical recognition; [Slika], Examples of Monkeypox Rashes; [citirano 2022 Jul 5]; [približno 2 ekrana]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/clinical-recognition.html>

HIV pozitiven bolnik in postekspozicijska profilaksa

Avtor: **Sara Nikolić¹**, dr. med.

1) Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za Interno medicino, UKC Maribor

Recenzent: prof. dr. **Janez Tomažič^{2,3}**, dr. med,

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

3) Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Humani virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus, HIV) je retrovirus iz rodu lentivirusov in obsega 2 podtipa, HIV-1 in HIV-2. HIV-1 je najpogostejši vzrok aidsa (angl. acquired immune deficiency syndrome). Virus po napadu postopoma uničuje imunski sistem, dokler okužba ne napreduje v aids. Zaradi kronične aktivacije imunskega sistema imajo osebe, ki živijo s HIV (OŽH), tudi, če jih učinkovito zdravimo, številna sočasna obolenja, ki so med drugim tudi posledica staranja populacije okuženih (bolezni srca in ožilja, ledvic, jeter, živčevja, kosti in presnove ter določene rakave bolezni). HIV/AIDS zato dandanes opredeljujemo tudi kot sistemsko bolezen. Posledično se lahko v urgentnih centrih srečujemo z bolniki v različnih obdobjih okužbe z raznoliko klinično sliko (1-3).

Definicije

Okužbo s HIV opredelimo s pozitivnimi izvidi seroloških preiskav. Aids je končno obdobje okužbe s HIV, ki ga opredelimo z določenimi oportunističnimi okužbami, rakavimi boleznimi in boleznimi, ki jih povzroča neposredno sam virus (1). Center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (Center for disease control, CDC) iz ZDA ima samostojni kriterij za opredelitev aidsa in to je, ko je koncentracija limfocitov T pomagalk (oz. celic CD4) < 200 celic v mm^3 (4).

Epidemiologija

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje je bilo do konca leta 2020 v Sloveniji prijavljenih skupno 730 oseb okuženih s HIV, od tega je od leta 2011 vsaj 108 oseb zbolelo z aidsom (5). Najpogostejše poti prenosa okužbe so:

- tvegano spolno vedenje (brez kondoma) s HIV+ partnerjem: pri enem receptivnem analnem spolnem odnosu je verjetnost prenosa $\sim 1,4\%$,
- skupinsko intravensko uživanje drog s HIV+ osebo,
- vertikalni prenos s HIV+ matere na otroka (pred nosečnostjo, ob porodu, pri dojenju) (1, 2).

Patofiziologija

Po vdoru virusa v tkiva dendritične celice prenesejo virus v področne bezgavke, kjer ga predstavijo tarči - limfocitom T pomagalkam (celice CD4). Virus vstopi v gostiteljevo celico z vezavo na molekule CD4 (glavni receptorji), ki se nahajajo na površini celic CD4 s procesom fuzije. Za vstop so potrebni tudi ko-receptorji. Virusni encim reverzna transkriptaza pretvori virusno RNK v DNK in nato virusni encim integraza vgradi to DNK v celično jedro, kjer se virusna DNK vgradi v gostiteljev genom (integracija) (2).

Naravni potek bolezni brez zdravljenja

Tabla 1: Skupine bolezni v različnih obdobjih okužbe s HIV glede na klasifikacijo CDC (Center za nadzor in preprečevanje bolezni v ZDA) (1)

Skupina A	<ul style="list-style-type: none">● asimptomstska okužba s HIV● akutni sindrom HIV● periferna generalizirana limfadenopatija
Skupina B	<ul style="list-style-type: none">● orofaringealna kandidoza● vulvovaginalna kandidoza¹: kronična ali jo je težko zdraviti● pasovec: > 1 dermatom ali se ponovi v istem dermatomu● splošne težave: vročina, driska¹● ustna lasasta levkoplakija● idiopatska trombocitopenična purpura● listerioza● cervikalna displazija ali karcinom <i>in situ</i>● periferna nevropatija● bacilarna angiomatoza
Skupina C	<ul style="list-style-type: none">● CMV retinitis (izguba vida)● CMV bolezen (razen jeter, vranice, bezgavk)● histoplazmoza: razsejana ali zunaj pljučna● encefalopatija, povezana s HIV● HSV: kronične razjede kože in sluznic¹, bronhijev, pljuč, požiralnika● izosporioza: kronična črevesna¹● kandidoza: požiralnika, sapnice, bronhijev, pljuč● Kaposijev sarkom● kokcidioidomikoza: razsejana ali zunajpljučna● kriptokokoza: zunajpljučna kriptosporidioza: kronična črevesna¹● limfom: Burkittov, imunoblastni, primarni limfom● bolezni, povzročene z <i>Mycobacterium avium</i> kompleks● <i>M. kansasii</i>: razsejana ali zunajpljučna● <i>Mycobacterium tuberculosis</i>● Pljučnica, povzročena s <i>Pneumocystis jirovecii</i>● pljučnica: bakterijska, ki se ponavlja²● progresivna multifokalna levkoencefalopatija● rak materničnega vratu● salmonelna sepsa, ki se ponavlja²● sindrom propadanja zaradi HIV● toksoplazmoza: cerebralna

¹ > 1 mesec; ² > 2 ponovitvi v enem letu; CMV = virus citomegalije; HSV = virus herpesa simpleksa; OŽ = osrednje živčevje; HIV = humani virus imunske pomanjkljivosti

Glede na klasifikacijo po CDC naravni potek okužbe s HIV razdelimo v obdobje bolezni A, B in C (Tabela 1). Prvi teden po okužbi imenujemo obdobje mrka, v katerem bolezní ne moremo dokazati, okuženi pa tudi ne more prenesti okužbe na druge osebe. Po 2-6 tednih pri več kot polovici okuženih nastopi akutni HIV sindrom (AHS), ki spada v skupino A. Po 6-10 mesecih sledi točka ureditve (angl. set-point), ko pride do ravnotežja med delovanjem virusa (virusnega bremena) in obrambno sposobnostjo organizma (koncentracija celic CD4). Nato nastopi brezsimptomno, klinično mirno obdobje (traja nekaj let), v katerem pa okužba vseeno napreduje, virus se množi in imunski sistem slabi. Približno po 5 letih sledi obdobje, ko se začnejo pojavljati bolezní iz skupine B (obdobje pred aidsom). Pri teh boleznih moramo vedno pomisliti, da gre za osebo, ki bi bila lahko okužena s HIV. To so na primer soor, oralna lasasta levkoplakija, pašovec, nejasna vročina, driska, diseboreja in druge kožne spremembe, ponavljajoče se okužbe itd. Čez 6 do 8 let pa sledi obdobje z boleznimi iz skupine C (aids), Tabela 1. Opisani naravni potek okužbe (brez zdravljenja) opazujemo pri 60 do 70 % okuženih, pri ostalih pa je lahko razvoj bolezní hitrejši, kjer do aidsa pride že po nekaj letih (10-20 %) ali pa se razvije šele 10 in celo 15 letih (10-15 %) (1, 2, 6).

Fenotipi HIV pozitivnih bolnikov v urgenci

V urgentni ambulanti se lahko srečamo z OŽH in ne ve za okužbo in je v različnem obdobju naravnega poteka okužbe: lahko ima AHS (najpogosteje spregledamo, ker mislimo, da gre za sindrom infekcijske mononukleoze oz. drugo virusno okužbo), lahko je v brezsimptomnem obdobju (pomembna je epidemiološka anamneza – npr. ali morda spada v skupino moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, MSM), lahko ima indikatorske bolezní iz skupine B (npr. pašovec, oralno kandidozo) ali pa že razvito bolezen aids, za katerega so značilne bolezní iz skupine C (nejasno hujšanje, kandidoza požiralnika, intersticijska pljučnica, ki je posledica okužbe z glivo *Pneumocystis jirovecii*, PCP itd.). OŽH imajo pogosto spolno prenosljive okužbe (SPO), ki se lahko pojavljajo v vseh obdobjih bolezni in je treba nanje pomisliti. Pomembni so tudi hepatitisi, posebno hepatitis B in C, v zadnjem obdobju pa tudi hepatitis A, ki se lahko prenese pri analnih odnosih. Lahko srečamo OŽH, ki so že na zdravljenju in imajo težave zaradi neželenih učinkov zdravil ali imajo součinkovanja z drugimi zdravili (v zadnjem času, ko uporabljamo v glavnem zaviralce integraze, jih je veliko manj) itd. Številni imajo tudi okužbe in bolezní, ki niso neposredno povezane s HIV okužbo. Vedeti moramo, da so tudi osebe, ki se učinkovito zdravijo (imajo nezaznavno virusno breme v krvi), bolj nagnjene k razvoju kroničnih bolezni, ki so značilne za starostnike (kardiovaskularne bolezní – miokardni infarkt, možganska kap, periferna arterijske okluzivna bolezen, rakave bolezní, bolezní ledvic in jeter, osteoporoza, kognitivne motnje itd.). OŽH se hitreje starajo. V urgentno ambulanto pridejo tudi osebe, ki so imele tvegane nezaščitene odnose s HIV pozitivno osebo (1, 7).

Kaj lahko naredimo v urgentnem centru?

Zelo pomembno je poznavanje indikatorskih bolezni, pri katerih je treba pomisliti na možno okužbo s HIV. Najpogosteje se zgreši AHS, ki ga zdravniki pogosto zamenjajo s sindromom infekcijske mononukleoze. Pomembna je anamneza preteklih bolezni (npr. SPO, hepatitisi) in epidemiološka anamneza (npr. spolna orientiranost, kdaj je bil zadnji tvegan spolni odnos). Kadarkoli zdravnik pomisli, da bi bila oseba lahko okužena s HIV, se je treba z njo pogovoriti, predlagati testiranje in ga po možnosti izvesti. Če v urgentno ambulanto pride oseba po tveganem nezaščitnem spolnem stiku,

jo je treba napotiti k infektologu, ker lahko v obdobju 72 ur po tveganem odnosu dobi zaščito po izpostavitvi (angl. Post-Exposure Prophylaxis, PEP), s katero v veliki meri preprečimo okužbo. Neokužene osebe, katerih način življenja predstavlja potencialno nevarnost za okužbo s HIV (predvsem nezaščiteni analni odnosi, več partnerjev, že prebolele SPO, uporaba kemseksa, že uporaba PEP), lahko pošljete v infektološko ambulanto v Ljubljani ali Mariboru, da jih vključimo v »strategijo zaščite pred izpostavitvijo« (angl. Pre-Exposure prophylaxis, PrEP).

Kdo in kdaj naj se odloči, da bolniku predlaga testiranje na okužbo s HIV?

Vsak zdravnik (družinski zdravnik, urgentni zdravnik, infektolog in drugi specialisti) mora prepoznati okoliščine, v katerih je potrebno predlagati bolniku, da se testira na okužbo s HIV. Le-te so sledeče:

- ob znanih epidemioloških okoliščinah (tvegano vedenje, ki je povezano s prenosom HIV, posebno pri moških v spolno aktivnejšem obdobju, ki imajo spolne odnose z moškimi)
- pri t. i. indikatorskih boleznih za okužbo s HIV - to so predvsem bolezni iz skupine A in B po klasifikaciji CDC ter SPO
- ob boleznih, ki opredeljujejo aids (bolezni skupine C).

S testom četrte generacije, ki poleg protiteles prepoznava tudi virusno kapsidno beljakovino (antigen p24), lahko že v obdobju 14-17 dni diagnosticiramo okužbo. Varnostno pri nas upoštevamo obdobje 6 tednov od možne okužbe (diagnostično okno). Z molekularnim testiranjem (HIV RNK PCR) lahko okužbo diagnosticiramo v obdobju 11 -14 dni po izpostavitvi. Če je presejalni test pozitiven, naredimo še potrditveni test in šele nato lahko osebi povemo rezultat. Če so presejalni testi neopredeljivi, je pomembna epidemiološka anamneza (6 tedensko diagnostično okno) in ponovitev testiranja.

Akutni HIV sindrom (AHS)

Okrog 10 do 14 dni po okužbi s HIV nastane prehodna simptomatska bolezen, ki je posledica intenzivnega razmnoževanja (replikacije) virusa in hitre izgube celic CD4. Pogosto primarne okužbe ne diagnosticiramo oz. prepoznamo, saj so simptomi oz. znaki AHS nespecifični. Bolniki so zaradi velike viremije v tem obdobju zelo kužni, zato je pravočasna diagnoza zelo pomembna; tudi zaradi tveganega obnašanja se v tem obdobju zgodi več kot 50 % vseh prenosov HIV-a (1-3).

Klinična slika

Od izpostavljenosti do začetka težav mine običajno 14 do 28 dni, zelo redko pa je obdobje inkubacije lahko dolgo tudi do 10 mesecev (8). Več kot 50 % oseb je simptomatskih, najpogosteje pa se pojavljajo simptomi in znaki podobni infekcijski mononukleozii ali gripi. Slika 1 prikazuje najpogostejše težave v tem obdobju (1,2).

Slika 1: Simptomi in znaki akutnega HIV sindroma (1, 8)

Simptomi in znaki	Pogostnost
vročina	80%
izpuščaj	51%
razjede v ustih	37%
artralgije	54%
faringitis	44%
izguba apetita	54%
slabost	68%
mialgija	49%
vročina in izpuščaj	46%
povečane podkožne bezgavke	40-70%

Oportunistične okužbe se v obdobju AHS pojavljajo izjemoma (9).

Diagnostika

Laboratorijski izvidi so nespecifični in nakazujejo akutno virusno bolezen (normalne ali rahlo povišan CRP, levkopenija, trombocitopenija, blago zvišane aminotransferaze). Diferencialno diagnostično pridejo v poštev: sindrom infektivske mononukleoze, primarna okužba z virusom herpesa simpleksa, gripa, streptokokna angina, sifilis, reakcije na zdravila (1).

Kratek pregled najpogostejših oportunističnih okužb pri bolniku s HIV

Najpogostejši pridruženi pljučni bolezni v obdobju aidsa sta težje potekajoče in ponavljajoče se pnevmokokne pljučnice in PCP. Ostale bolezni, kot so pljučna tuberkuloza (TB), okužbe z atipičnimi mikobakterijami (*Mycobacterium avium complex*, *M. kansasii*), Kaposijev sarkom na pljučih, idiopatska intersticijska pljučnica itd., pa so pri nas zelo redke (10). Sicer so med najpogostejšimi oportunističnimi okužbami še kandidoza požiralnika, mukokutane razjede, povzročene s virusom herpesa simpleksa (HSV), kriptokokoza itd. PCP je subakutno potekajoča intersticijska pljučnica, ki se pojavi pri bolnikih s CD4 pod 200/mm³. Najpogostejši simptomi so vročina, dispneja, suh kašelj, izguba teže in izrazita utrudljivost. Najpogosteje je prisotna tudi oralna kandidoza. Klinični pregled pljuč je običajno brez posebnosti, rentgenogram pljuč je lahko prav tako brez posebnosti, a v večini primerov so prisotni intersticijski infiltrati (izgled t. i. »umazanih pljuč«). V primeru razvite pljučnice je povišana aktivnost laktatne dehidrogenaze (LDH) in hipoksemija (PAAK). Pljučna TB je subakutna bolezen, ki se kaže s hujšanjem, nočnim potenjem, kašljem in dokaj značilnimi spremembami na pljučih, ki pa so pri bolnikih z napredovalo HIV okužbo drugačne kot pri imunsko zdravih osebah (ni značilnih sprememb v zgornjih delih pljuč). Pri hujše imunsko oslabljenih je potek TB neznačilen (povišana telesna temperatura, hujšanje, brez klinično jasne lokalizacije) – npr. miliarna TB. Zaščita proti PCP (TMP/SMX) in proti atipičnim mikobakterijam (azitromicin) zmanjša tudi pojavljanje nekaterih oblik bakterijske pljučnice. Zaradi nevarnosti okužb s pnevmokoki vse osebe okužene s HIV zaščitno cepimo s pnevmokoknim cepivom (1, 10, 11).

Bolniki, okuženi s HIV, imajo večje tveganje za razvoj rakavih obolenj. Pojavnost Kaposijevega sarkoma je 1000-krat večja, pojavnost Ne-Hodgkinovega limfoma pa 100-krat večja kot v splošni populaciji. Prizadetost kože pri aidsu se kaže z virusnimi okužbami kože: pasovec - lahko kronična

ali diseminirana oblika, Molluscum contagiosum – razsejana oblika, HSV v perianalni regiji, ki pogosto povzroči obsežno in kronično razjedo, HPV kondilomi (11).

Zdravljenje

Protiretrovirusna zdravila (PRZ) so spremenila potek prvotno smrtne okužbe s HIV-om v kronično in obvladljivo obolenje. Pravočasno in učinkovito zdravljenje omogočajo zadovoljivo kakovost življenja in pričakovano življenjsko dobo, ki le malenkostno zaostaja za povprečjem splošne populacije. Zaradi latentno okuženih dolgoživečih spominskih celic T pomagalk in drugih rezervoarjev okužbe (npr. osrednje živčevje) je potrebno doživljenjsko zdravljenje. Neposredni cilji PRZ so maksimalno in dolgotrajno zavreti virusno pomnoževanje, kar ocenjujemo s pomočjo merjenja virusne RNK v plazmi (t. i. virusno breme). Na podlagi »raziskave START« iz leta 2015 priporočamo zdravljenje vsem osebam okuženim s HIV, ne glede na koncentracijo celic CD4, ker tako zmanjšujemo obolevnost in smrtnost, povezano s HIV. V zadnjih 30 letih so za zdravljenje okužbe s HIV odobrili več kot 25 različnih zdravil, ki jih uvrščamo v 6 razredov:

- nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (angl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI),
- ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (angl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI),
- zaviralci proteaze (angl. protease inhibitor, PI),
- zaviralci integraze (angl. integrase strand transfer inhibitor, INSTI),
- antagonisti vezave koreceptorja CCR5,
- zaviralci spojitve (angl. fusion inhibitors, FI) (1-3, 12).

Katerih zdravil ne smemo predpisovati bolnikom na PRZ?

Farmakokinetične interakcije PRZ med seboj in z drugimi zdravili so zelo pogoste. Na nivoju absorpcije zdravil so pogost problem zdravila, ki povečajo želodčni pH (predvsem inhibitorji protonске črpalke, v manjši meri antagonisti H2 receptorjev), saj pomembno zmanjšajo absorbcijo določenih zdravil. Najpomembnejša interakcija je z rilpivirinom. Spojine, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. aluminij, kalcij, magnezij, cink, preparati železa), vežejo zdravila iz razreda INSTI in tako pomembno zmanjšajo absorbcijo. Mnogo protiretrovirusnih zdravil (predvsem zaviralci proteaze) se presnavlja preko encimskega sistema citokroma P450, kar pomeni, da imajo vsa zdravila, ki pomembno inducirajo ali inhibirajo encimski sistem P450 vpliv na koncentracijo protiretrovirusnih zdravil. Znane so tudi interakcije na nivoju izločanja preko ledvic: dolutegravir (INSTI) zavre izločanje organskih anionskih prenašalnih beljakovin in tako zmanjša izločanje metformina preko ledvic, hkrati poveča tudi koncentracijo kreatinina. Pri PRZ je smiselno uporabljati pripomočke (npr. aplikacijo za pametne telefone HIV iChart® ali Medscape®), <https://hiv-druginteractions.org/checker>, s katerimi lahko preverimo primernost kombinacije zdravil (1-3, 12).

Postekspozicijska profilaksa

Izpostavljenost okužbi s HIV JE urgenca. Postekspozicijska profilaksa (PEP) bi se morala začeti takoj (do 2h), najkasneje 72 ur po tveganem stiku. Vse ostalo: klinični status, testiranje itd., se lahko nadaljuje po prvem odmerku PEP. Tabela 2 prikazuje različne okoliščine izpostavljenosti HIV okužbi in režime profilakse (13). Posebnost so lahko osebe na PrEP, katere, v primeru rednega

jemanja, ne potrebujejo 3. zdravila. Za strategijo PrEP pri nas uporabljamo generični tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/emtricitabin 200 mg.

Tabela 2: Shema postekpozicijske profilakse (13).

Postekpozicijska profilaksa
TDF 300 mg/FTC 200 mg 1x1 ali TDF 300 mg/3TC 300 mg 1x1
+
RAL HD 1200 mg 1x1 ali RAL 400 mg 2x1 ali DTG 50 mg 2x1

3TC, lamivudin (Epivir); DTG, dolutegravir (Tivicay); FTC, emtricitabin (Emtriva); RAL, raltegravir (Isentress); TDF, tenofovir disoproxil fumarat (Viread); TDF/FTC (Truvada)

Nekaj zaključnih misli in namigov

Pomemben del okuženih ni prepoznan. Največ možnosti za okužbo je med mladimi MSM, zato moramo biti na to skupino še posebej pozorni, vseeno pa ne smemo pozabiti tudi na druge izpostavljene (npr. starejši MSM, ženske ki so partnerice biseksualno usmerjenih partnerjev, oseb, ki si injicirajo droge, spolne delavke(ci), transspolne osebe, heteroseksualni tvegani odnosi v državah z veliko prevalenco HIV okužbe). Hitro odkrivanje in zdravljenje okuženih v največji meri preprečuje prenose HIV, kar pa je možno le z dobrim sodelovanjem zdravnikov različnih specialnosti, še najpomembnejši člen v tej verigi so verjetno zdravniki na primarnem nivoju zdravstva (zdravniki v urgentnih ambulantah so zelo pomembni).

Pri OŽH, še posebno tistih, ki so več let na uspešnem protiretrovirusnem zdravljenju, lahko veliko zdravstvenih težav obravnava tudi zdravnik na primarnem zdravstvenem nivoju (specialist družinske medicine ali urgentne medicine). Vedeti moramo, da imajo tudi osebe, ki se učinkovito zdravijo, pogostejše komorbidnosti. Ob poznavanju nekaj pomembnih »pasti« (npr. preverjanje ali res redno prejemajo zdravila, večja nagnjenost teh bolnikov k kardiovaskularnim boleznim, vpliv na prenehanje kajenja, večja pojavnost številnih rakavih bolezni, součinkovanje zdravil) je takšna obravnava koristna in kakovostna.

V primeru nejasnosti so za posvet na razpolago zdravniki, ki vodijo te osebe na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS), UKC Ljubljana (kar zelo dobro vedo tudi bolniki sami in vam bodo verjetno z veseljem posredovali kontaktne informacije). Vsekakor pa je potrebno vse osebe, pri katerih se na novo dokaže okužba s HIV, in tiste s sumom na oportunistično okužbo ali druga stanja, ki opredeljujejo aids (npr. določene rakave bolezni, HIV encefalopatija, hujšanje), pod nujno ali zelo hitro napotiti na KIBVS. In seveda je potrebno oskrbeti s PEP vse osebe, ki navajajo tvegan stik - a ustrezna zdravila je mogoče takoj dobiti le v Ljubljanskih lekarnah. Neokužene osebe, ki so najbolj izpostavljene okužbi s HIV, pa je treba usmeriti v »strategijo PrEP«.

Reference

1. Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 2. dopolnjena izd. ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. XXI, 659 p.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. HIV Infection and AIDS. Harrison's Manual of Medicine, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
3. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. HIV Med. 2020;21(10):617-24.
4. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(Rr-03):1-10.
5. Okužba s HIV v Sloveniji: letno poročilo. Okužba s HIV v Sloveniji: letno poročilo 2006.
6. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(4):809-25, v-vi.
7. Spierling A, Rao S, Kikano EG, Smith DA, Tirumani SH, Ramaiya NH. Initial diagnosis of HIV/AIDS in patients presenting to the emergency department: Imaging and clinical findings at a single institution. Clin Imaging. 2021;77:230-41.
8. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, Ginsberg MB, Robertson BJ, Luo CC, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. N Engl J Med. 1997;336(13):919-22.
9. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. N Engl J Med. 1993;328(4):288-9.
10. Justiz Vaillant AA, Naik R. HIV-1 Associated Opportunistic Infections. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
11. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58(Rr-4):1-207; quiz CE1-4.
12. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Beta. 1997:11-22.
13. DeHaan E, McGowan JP, Fine SM, Vail R, Merrick ST, Radix A, et al. New York State Department of Health AIDS Institute Clinical Guidelines. PEP to Prevent HIV Infection. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Copyright © Johns Hopkins University HIV Clinical Guidelines Program 2000-2020.

Okužba nejasnega izvora

Avtor: **Valentina Pugelj¹**, dr. med.

1) UKB, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 100 Ljubljana

Recenzent: **Žiga Martinčič²**, dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Uvod

V urgentnih okoljih oz. urgentnem centru (UC) se večkrat srečamo z okužbami, katerih izvora z diagnostičnimi metodami, ki jih imamo v UC, ne odkrijemo. Skozi primer nas vodi nespecifičen simptom, jasnega znaka okužbe ni. Naslednji članek bo skušal ob bok klasičnim kliničnim slikam postaviti različne variacije simptomov in znakov ter s tem olajšati korake do pravilne in pravočasne diagnoze.

Sum na okužbo

V iskanju okužb smo dobro trenirani. Na izziv naletimo pri posebnih populacijah, npr. pri starejših, imunokompromitiranih, otrocih, kjer se simptomi in znaki prezentirajo drugače, kot pri navadni populaciji ali pri vročinskih stanjih (1).

Ko vročine ni, nas na okužbo napeljujejo bolj subtilni in nespecifični znaki kot so:

- minimalno povišana telesna temperatura ali hipotermija,
- hipoksija,
- tahikardija,
- hipotenzija,
- zmedenost, delirij, nenadno, izrazito poslabšanje demence, spremenjeno vedenje pri duševno manj razvitih,
- hipoglikemija,
- neješčnost,
- padci, kolaps.

Vsi te simptomi so lahko pri starejših prisotni tudi, če nimajo visoke verjetnosti za okužbo. Za potrditev se opremo na status, prejšnje bolezni, dodatne diagnostične preiskave in podporno terapijo (hidracija). Iskanje okužbe je pri kognitivno spremenjenih osebah zapleteno. Tu odločilno vlogo igra primarno zdravstvo, negovalno osebje in svojci, ki bolnika dobro poznajo in opazijo spremembe v njegovem obnašanju. Za lečečega zdravnika je v tem primeru ključna dobra komunikacija, ki ga pripelje do teh informacij. Pri mlajših osebah je pri sumu na okužbo izjemno pomembna dobra anamneza, vključiti je potrebno podatke o uporabi intravenoznih drog, vstavljenem osteosintetskem materialu, protezah, implantatih, potovanjih, nedavnih operacijah, jemanju imunosupresivov, stikih z živalmi.

Žal objektivni testi pri iskanju okužbe ne prinesejo dodane vrednosti (3). Obravnava je odvisna od stanja bolnika, v kolikor je ta ogrožen/nestabilen, potekata zdravljenje in diagnostika sočasno. V kolikor je bolnik stabilen, pa poteka najprej diagnostika. V nadaljevanju so zbrana stanja, katerih

klinična slika se lahko v določenih primerih prezentira nespecifično in stanja, na katera običajno ne pomislimo, čeprav so v naših okoljih endemična (1).

Okužba sečil

Pri večini populacije je prepoznava, diagnostika in zdravljenje enostavno. Zaplete se, ko naletimo na osebo s kroničnimi simptomi okužbe sečil in kognitivnim upadom. V realnosti se odvzema urina poslužujemo prevečkrat in najdbe prekomerno zdravimo - v starejši populaciji je prevalenca asimptomatske bakteriurije velika (pri starejših ženskah je pojavnost 6-16 %, če so oskrbovanke DSO pa 25-54 %, pri moških nad 75 let, 6-15 %, v kolikor ima vstavljen stalni urinski kateter (SUK) pa je prevalenca od 85-100 %). S prekomernim zdravljenjem povečujemo antimikrobno rezistenco. Odvzem urina je pri starejših smiseln pri pojavu klasičnih simptomov vnetja sečil (akutna dizurija, sprememba v frekvenci in urgenci odvajanja, nova inkontinenca, makrohematurija, bolečine suprapubično in ledveno) in fizioloških znakih okužbe (nestabilnost pacienta, sprememba zavesti). Odvzeto urinsko preiskavo je potrebno tudi ustrezno interpretirati, saj pozitivna analiza urina in urinokultura nujno ne pomeni prisotnosti okužbe.

Tabela 1: Minimalni kriteriji za antimikrobno zdravljenje okužbe sečil pri oskrbovancih DSO (1).

Z vstavljenim SUK	Brez vstavljenega SUK
Prisoten vsaj eden od spodnjih kriterijev : <ul style="list-style-type: none">● vročina (nad 37,9°C ali 1,5°C nad bazalno temperaturo)● novonastala občutljivost kostovertebralnega kota● novonastal delirij● pojav rigidnosti	Akutna dizurija ALI vročina (nad 37,9°C ali 1,5°C nad bazalno temperaturo) IN eden od spodnjih kriterijev: <ul style="list-style-type: none">● novonastala urgenca ali poslabšanje● povečana frekvenca odvajanja● suprapubična bolečina● makrohematurija● občutljivost kostovertebralnega kota● urinska inkontinenca

Ko smo v dvomih ali gre res za okužbo (prisotna je piurija in bakteriurija ter nejasna simptomatika), se pri bolnikih, ki niso kritično bolni, ne odločimo za antibiotično zdravljenje in svetujemo kontrolo čez 1 teden. Pri četrtini do polovici starejših žensk v enem tednu bakteriurija brez ukrepov izgine (1).

Asimptomatska bakteriurija je prisotna tudi pri nosečnicah (prevalenca 2-7 %), ki pa jo za razliko od zgoraj opisanega vedno zdravimo (19).

Bakteriemija

Klasična prezentacija bakteriemije vključuje vročino z ali brez mrzlice. Pridružijo se običajno znaki sepse in septičnega šoka, ki se pojavijo pri 25 % bolnikov (2). Največkrat se pojavi zaradi primarne okužbe v trebuhu, kot so zapletena okužba sečil, pielonefritis, bakterijski prostatitis, akutni holangitis, lahko se pojavi tudi pri pljučnicah. Izjeme so:

- osebe, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo – zaradi poškodbe mukoze in nevtropenije bakterije lažje prestopijo preko sluznic in vstopijo v kri,
- osebe po splenektomiji,
- bolniki, ki imajo vstavljen osrednji žilni kateter (OŽK).

Pri starejših je asimptomatska bakteriemija pogostejša. Vročina, mrzlica, potenje se pojavljajo redkeje. V koliko naletimo na tahikardijo in hipotenzijo, je smiselno odvzem hemokultur (HK). Pri starejših je najpogostejši izvor gastrointestinalni trakt in sečila, gre za po Gramu negativne bacile. Po Gramu negativna bakteriemija ima višjo stopnjo smrtnosti (5-35 % pri mlajših, 37-50 % pri starejših). Vnos pri starejših se zgodi običajno s katetri (intravenski, urinski), povzročitelji so pri žilnih katetrib najpogostejše stafilokoki (*Staphylococcus aureus*, lahko tudi MRSA), pri urinskih katetrib pa gre za po Gramu negativne enterobakterije, enterokoke, lahko tudi stafilokoke. Pri dolgotrajno vstavljenih žilnih katetrib (dializni katetri, flebokatetri, venski port ipd.) pa je treba pomisliti tudi na *P. aeruginosa*. (1, 2, 18)

Diagnostično je najpomembnejši odvzem krvi za hemokulture. Sicer so novejšje molekularne diagnostične metode hitrejše, so pa pogosto omejene na določen nabor pogostejših patogenov, dražje in ne podajo podatka o občutljivosti povzročitelja na antimikrobno zdravljenje. Zdravljenje je deljeno v 2 fazi: **empirično in usmerjeno** zdravljenje in se prične ob utemeljenem sumu na okužbo ter po odvzemu hemokultur. Empirično zdravljenje začnemo z intravenskim antibiotikom po odvzemu HK. Pomembno vprašanje je, ali moramo z antibiotično terapijo kriti tudi *P. aeruginosa* (PA) in večkrat odporne bakterije (VOB), zato je potrebno pred uvedbo antibiotika preveriti predhodne laboratorijske in mikrobiološke izvide, ki bi razkrili morebitno kolonizacijo z VOB. Pri izbiri antibiotika delimo bolnike v 2 skupini: **imunsko kompetentni ter imunsko oslabei bolniki**. Pri imunokompetentnih bolnikih, kjer ne pričakujemo okužbe s PA, uvedemo cefalosporin 3. generacije (ceftriakson ali cefotaksim) v kombinaciji s flukloksacilinom. Pri imunsko oslabelih, oziroma že predhodno antibiotično zdravljenih bolnikih, bi zaradi možnosti okužbe s PA ali VOB uvedli piperacilin/tazobaktam, v kolikor so hemodinamsko nestabilni pa cefepim ali karbapenem, ki deluje proti PA, v kombinaciji z vankomicinom. Pri kritično bolnih osebah z visokim tveganjem za okužbo PA pogosto v terapijo dodamo tudi aminoglikozid amikacin ali gentamicin. Po priporočilih *Surviving sepsis campaign* je pomemben tudi čas pričetka antimikrobnega zdravljenja: pri septičnem šoku je idealno pričeti z zdravljenjem v prvi uri, pri septičnih hemodinamsko stabilnih pa je smiselno začeti v prvih 3 urah. V primeru empiričnega zdravljenja, po prejemu izvidov mikrobioloških preiskav preidemo na ustrezno usmerjeno zdravljenje. (1, 18, 19)

Infekcijski/bakterijski endokarditis (IE)

Običajni povzročitelji infekcijskega endokarditisa napadejo degenerativno spremenjene zaklopke, mitralni prolaps, umetne zaklopke. Pri starejših z diagnostiko zamudimo zaradi atipične prezentacije. Klasični simptomi sicer so vročina, novonastali šum, levkocitoza, embolizmi, splenomegalija. Oslerjevi vozlički in Janewayeve lezije so sicer visoko specifične najdbe za IE, ampak zelo redke. Kožne spremembe so prisotne pri do 50 % bolnikov, pri vsaj 30 % pa odkrijemo periferne embolizme. Od nespecifičnih znakov moramo biti pozorni na mrzlico, glavobol, mialgije, artralgije, bolečine v trebuhu in dispnejo. Pomemben podatek je tudi stanje zob (nesanirano zobovje). Na mestu je pomisliti na IE ob bakteriemiji. Večje tveganje imajo starejši (4x večje), osebe, ki so že imele IE, imajo kongenitalno srčno bolezen, okvare zaklopk, intravenski uživalci drog, osebe s srčnimi spodbujevalniki in osebe, ki jemljejo imunosupresivna zdravila. Pri visokem sumu se priporoča čimprej opraviti transtorakalno ehokardiografijo (TTE), v kolikor je ta nepovedna je smiselno opraviti transezofagelano ehokardiografijo (TEE). Pri vseh, ki imajo vstavljen umetno zaklopko ali sum na okužbo elektrode srčne spodbujevalnika je prva preiskava izbora TEE. Pri tem je potrebno v zakup vzeti tveganja ob splošni anesteziji (delirij in agitacija). Mesto ima tudi odvzem hemokultur, ki so sicer negativne v 2-5 %, lahko zaradi večkratnega predhodnega zdravljenja z antibiotiki, ki ni utemeljeno ali je bilo izkustveno uvedeno ob neznanem izvoru okužbe.

Najpogostejši povzročitelji pri starejših so streptokoki in stafilokoki, pogoste so tudi okužbe z enterokoki in gram negativnimi organizmi (14, 16, 17).

Okužba umetnih implantatov/sklepnih protez

Prevalenca okužbe vseh implantiranih materialov raste s starostjo. Okužbe sklepnih protez delimo na zgodnje (manj kot 3 mesece po operaciji), srednje (3 mesece do 12 mesecev po operaciji) in pozne (več kot 12 mesecev po operaciji). Znaki zgodnje okužbe so dramatični in jasni (vzrok je okužba med vstavitvijo proteze, simptomi: bolečina, rdečina, edem, drenaža, dehiscenta, izliv v sklepu in vročina). Pri srednjeročnih, v kolikor se ne pojavi fistula in se proteza ne razmaja, so znaki nespecifični, v statusu so odstopanja minimalna. Prisotna je bolečina v sklepu, ki ni nujno huda, vročine običajno ni, oteklina je prav tako minimalna. Pri pozni okužbi pa je običajno vzrok drugje, sklep se okuži s hematogenim razsojem (žarišče so lahko žilni katetri, sečila, okužba mehkih tkiv idr.). Pri tem se pojavi bolečina v prej popolnoma funkcionalnem sklepu, edem, izliv v sklepu in vročina. Okužba sklepa je lahko tudi asimptomatska, odkrije se naključno pri revizijski operaciji zaradi drugih indikacij. Pri potrjevanju diagnoze se zanašamo na anamnezo, status, vnetne parametre, hemokulture, RTG in analizo punktata. Za dokončno potrditev diagnoze in oskrbo je potrebno zdravljenje s strani travmatologov in ortopedov, ker deficitivno oskrbo predstavlja odstranitev okuženega materiala, podaljšana antibiotična terapija in vstavev novega implantata (4).

Osteomielitis

Nehematogeni osteomielitis

Klasična klinična slika: Pri akutnem osteomielitisu lokalno najdemo občutljivost, rdečino, edem, sistemsko pa vročino in mrzlico. Kronični osteomielitis prezentira z bolečino, rdečino in otekanjem, s fistulo (patognomonično za kronični osteomielitis), redko je prisotna vročina. V kolikor se osteomielitis pojavi na kolku, vretencih ali medenici, je simptomov zelo malo, vodilni simptom je bolečina. Diagnostika je težavna v primeru prisotnosti osteosintetskega materiala, obsežnih ulceracij mehkega tkiva/kože in ishemičnih sprememb zaradi slabe prekrvavitve. Še večji izziv predstavljajo diabetiki, kjer okužba zajame kost že ko ulkus preraste 2 kvadratna centimetra. Laboratorijski testi so v tem primeru nespecifični, povišani so lahko vnetni parametri in sedimentacija. Pri kroničnih osteomielitisih pa so lahko laboratorijski izvidi v mejah normalnega. (5)

Hematogeni osteomielitis

V primerjavi z nehematogenim osteomielitisom je pri hematogenem specifičnih simptomov še manj. Lokalni simptomi so lahko popolnoma odsotni. Najpogostejši je vertebralni osteomielitis, tipično se kaže z bolečino na prizadetem nivoju, ojača se ob fizični aktivnosti in palpaciji, širi se lahko v abdomen, noge, skrotum, mednožje, perinej. Bolečina se razvije počasi (tedni, meseci), slabše je pomoči. Radikulopatija in nevrološki izpadi se pojavijo šele, ko se razvije epiduralni absces. Vročina je prisotna v 52 % ali manj. V statusu najdemo bolečo perkusijo prizadetega nivoja, napeto paravertebralno muskulaturo. Laboratorijsko je lahko prisotna levkocitoza, lahko pa so levkociti tudi v normalnem številu. Običajno je povišana sedimentacija eritrocitov, povišan CRP je prisoten v približno 80 %. Diagnostična preiskava izbora je magnetna resonanca (MR) (6).

Drugi najpogostejši je sternoklavikularni in pelvični osteomielitis, najpogosteje pri uživalcih intravenoznih drog. Specifični znaki sternoklavikularnega osteomielitisa so otekanje anteriorne

stene prsnega koša, bolečina in občutljivost. Velikokrat se ga zamenja za absces ali atipični celulitis. Zaplete se lahko z mediastinitisom. Bolniki s pelvičnim osteomielitisom se kaže z vročino in bolečino v medenici, ogroženi so predvsem tisti z osteosintetskim materialom. Čas od vstavitve osteosintetskega materiala do pojava znakov okužbe je lahko dolg. Najredkeje srečamo osteomielitis dolgih kosti. Klinična slika je različna, od nizke do visoke vročine, ostre bolečine, otekanja (7).

Dokončna diagnoza se postavi z dokazom povzročitelja iz kostnine. Pomagamo si lahko tudi s slikovno diagnostiko, RTG je poveden pri trajanju težav več kot 2 tedna, pri diabetikih je na prvem mestu MR, pri ostalih računalniška tomografija (ang. computed tomography, CT) (5).

Abscesi

Kot vzrok vročine neznanega izvora so eden izmed možnih povzročiteljev tudi abscesi, ki so največkrat lokalizirani v abdomnu in medenici. K tvorbi abscesov so bolj nagnjeni ljudje z jetrno cirozo, tisti, ki uporabljajo steroide ali imunosupresive, ljudje po nedavnih operacijah in diabetiki. Lahko nastanejo tudi v sklopu vnetji v trebuhu (apendicitis, divertikulitis, KVČB, pielonefritis). Ruptura abscesa se lahko spontano zameji in povzroči lokalni peritonitis. Ob perinefritičnem ali renalnem abscesu je lahko urinokultura tudi negativna, ker smo zamudili okno, v katerem je bila pozitivna. Lahko nastanejo tudi na nenavadnih mestih kot so subfrenično, omentalno, v Douglasovem prostoru, retroperitonealno. Nastanejo lahko tudi zaradi hematogenega razsoja. Največkrat spregledan je absces v vranici, ki prezentira večinoma z endokarditisom (8).

Tuberkuloza (TB)

Ob nejasnem vročinskem stanju ali povišanih vnetnih parametrih brez kliničnih znakov okužbe je v našem prostoru dobro pomisliti na tuberkulozo. Obstajajo namreč klinične slike, ki se izognejo zgodnji prepoznavi, to so asimptomatska primarna okužba, ekstrapulmonalne oblike, miliarna TB, TB pri osebah, ki že imajo drugo pljučno bolezen in tisti, ki so imunokompromitirani. Npr. TB pri pacientih z AIDS ima v 15-30 % normalen RTG pc. Kožni test je pozitiven pri manj kot 50 % bolnikov, ki imajo TB in vročina neznanega izvora (FUO), večinoma zaradi alergijske reakcije kože. Sputum je pozitiven pri 25 % (8).

Mišja mrzlica - hemoragična mrzlica z renalnim sindromom

Slovenija je endemično področje za okužbo s hanta virusi, zato je v poletnih mesecih ob vročinskih stanjih na mestu pomisliti tudi na to. Hemoragična mrzlica z renalnim sindromom se klasično kaže z vročino, krvavitvami, hipotenzijo in akutno ledvično odpovedjo. Klinična slika je zelo variabilna, bolezen poteka v 4 fazah (prodromalna/febrilna, kardiopulmonalna, oligurična/diuretična, konvalescentna faza). Pri nas najpogostejša virusa sta Puumala in Dobrava (različica s težjim potekom), ki se prezentirata z visoko vročino, mrzlico, gastrointestinalno simptomatiko (bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje), krvavitve v očesno veznico, akutno miopijo, glavobolom, mialgijami, simptomov s strani respiratornega trakta in kardiovaskularnega sistema (KVS) ni (kardiopulmonalne faze ni, pojavlja se pri različici, ki je pogosta v Aziji in Amerikah). Tisti s hudo okužbo postanejo hitro hipotenzivni, šokirani in razvijejo akutno ledvično odpoved. Postopoma se razvijata trombocitopenija in diseminirana intravaskularna koagulacija, pojavijo se petehije, ekimoze, hematemeza, hemoptize in melena. Tej fazi sledi diuretična faza. V laboratorijskih izvidih najdemo levkocitozo, povišan CRP, trombocitopenijo, visok LDH, blago povišane jetrne teste. Prisotne so lahko tudi povišane vrednosti kreatinina, padec oGF, proteinurija, mikrohematurija (pri 58-85 % pri

Puumali in 85-100 % Dobrava). Dokončna potrditev je molekularna diagnostika ter serološki testi (IgG in IgM protiteles). Na UZ abdomna so lahko ledvice povečane, okoli njih je lahko nekaj proste tekočine. Na RTG pc so lahko vidni bilateralni infiltrati, atelektaze in plevralni izlivi (28 % pri Puumala).

V anamnezi je potrebno biti pozoren na izpostavljenost glodalcem, voluharjem in podganam, ki so naravni rezervoar, človek je naključni gostitelj, ki se okuži z vdihavanjem zločkov. Izpostavljeni so gozdarji, poljedelci, veterinarji, lahko tudi vojaki, osebe s slabim socialnim statusom, tisti, ki kampirajo. Rizikni dejavnik je tudi kajenje. Inkubacijska doba je povprečno 2-4 tedne (od nekaj dni do 2 mesecev).

Terapija je podporna. Za lajšanje bolečin se je potrebno izogibati NSAID, ibuprofenu in diklofenaku, ker delajo še dodatno okvaro ledvic. Dializo potrebuje 5 % ljudi okuženih s Puumala in 20-40 % okuženih s Dobrava (9, 10).

KME - klopni meningoencefalitis

V Evropi smo država z najvišjo obolevnostjo za virusno bolezen osrednjega živčevja klopni meningoencefalitis. Na leto zbolijo okoli 250 oseb. Virus KME (družina flavivirusov) prenaša klop (*Ixodes persulcatus* in *Ixodes ricinus*), prenaša se s slino, lahko se prenese tudi z nepasteriziranim mlekom in mlečnimi izdelki kužne živali. Inkubacijska doba je 4 do 28 dni. Bolezen poteka dvofazno, prva faza (viremična) je vročinska bolezen (2-4 dni), ki jo spremljajo mialgije, utrujenost, glavobol. Predvsem v tej fazi, ki poteka z neznačilnimi simptomi in znaki, je postavitev diagnoze odvisna predvsem od anamneze vboda klopa in določenih značilnih sprememb laboratorijskih preiskav (predvsem bicitopenija, lahko blago povišani jetrni encimi in LDH). Po prvi fazi so prehodno bolniki lahko brez simptomov približno 1-3 tedne. Nato sledi faza, ki se kaže s prizadetostjo živčevja (od blagega meningitisa do hudega encefalitisa), visoka vročina, hud glavobol, slabost, bruhanje, nezavest in smrt. Lahko pa bolezen poteka brez vmesnega obdobja izboljšanja, ampak napreduje neposredno v fazo meningitisa - govorimo o monofaznem poteku. Diagnostično je potrebno opraviti lumbalno punkcijo in imunski test na protitelesa IgM in IgG. V laboratorijskem izvidu likvorja je prisotna praviloma limfocitna pleocitoza, blago zvišana koncentracija beljakovin in normalna koncentracija glukoze. Zdravljenje je le podporno, 12 % ljudi potrebuje intenzivno zdravljenje. Bolezen se učinkovito prepreči s cepljenjem. Anamnestično je potrebno aktivno spraševati po ugrizu klopa, ena tretjina bolnikov sicer vboda klopa ne opazi (12).

Leptospiroza

Leptospiroza je zoonoza, ki jo povzročajo spirohete skupine *Leptospira*. Klinična slika je različna, običajno se prične burno z vročino, mialgijami in glavobolom. V 55 % se pojavi konjunktivitis, ki se ga običajno spregleda, lahko je prisoten tudi ob odsotnosti ostalih znakov. Do 35 % bolnikov razvije neproduktiven kašelj, 50 % okuženih pa ima gastrointestinalne simptome slabost, bruhanje in diarejo. Od 7 do 40 % razvije tudi splenomegalijo, limfadenopatijo, faringitis, hepatomegalijo. Redko se pojavijo bolečine v kosteh in sklepih, suho žrelo, bolečine v trebuhu. Otroci imajo lahko tudi akalkulozni holecistitis in pankreatitis. V grobem potek delimo v 2 fazi: prva je vročinska bakteriemična faza (2-9 dni), sledi blago izboljšanje pred drugo, imunsko fazo (ob čemer leptospir ni več v telesu). Pri 50-85 % opisujejo aseptični meningitis, najverjetneje gre za imunski odgovor.

V laboratorijskih testih so znaki prav tako nespecifični. Pojavi se lahko levkocitoza s pomikom v levo, trombocitopenija, redko pancitopenija. Pri težjih potekih je prisotna hiponatremija, saj naj bi

leptopira inhibirala NaKCl kotransporter v ascendentnem kraku Henleyeve zanke. V analizi urina je prisotna proteinurija, piurija in mikrohematurija. V 40 % so povišani tudi jetrni encimi in pojavi se bilirubinemija. Na RTG pc so vidne konsolidacije. Bolezen potrdimo z zaznavo dednega materiala s PCR v krvi in serološko v bakteremični fazi, kasneje lahko bolezen potrdimo s PCR preiskavo urina in serološko (ELISA).

Anamnestično je pomembno identificirati osebe, ki imajo večje tveganje. Leptospira okuži domače živali - prašiče, ovce, glodalce. Oseba se okuži z izločki ali pa s kontaminirano vodo. V telo povzročitelj vstopi preko poškodovane kože, membran in konjunktive. Skupina ljudi, ki imajo večje tveganje so poklicno izpostavljeni (kmetovalci, veterinarji, gozdarji, upravljalci kanalizacije, vojaki) in aktivni ljudje v naravi (kanjoning, kajak, kolesarji) ter socialno ogroženi (11).

Humana granulocitna anaplazmoza - HGA

Gre za okužbo z *Anaplasma phagocytophilum*, prenaša se s klopi (*Ixodes ricinus*), pojavlja se v Ameriki in Evropi, je najpogostejša v centralni Evropi (Slovenija) in v Skandinaviji (Švedska). Klinično se kaže z vročino (lahko vztraja 2 meseca), mrzlico, mialgijami, glavobolom (2/3 obolelih). V 25-50 % se pridružijo še slabost, bruhanje, artralgije in kašelj. Pojavi se lahko makulopapulozen, redko petehialen izpuščaj. Nevrološka simptomatika je ekstremno redka. Ker se okužba prenaša s klopom, so lahko sočasno prisotne tudi druge okužbe, ki jih prenašajo klopi. Laboratorijsko je najpogostejša levkopenija s pomikom v levo (50-90 %, limfopenija, nevtropenija), trombocitopenija, povišana alanin-aminotransferaza (ALT) in aspartat-aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (AF). Okužba se lahko zaplete z epileptičnimi napadi, komo, ledvično odpovedjo in respiratorno odpovedjo. Polovica okuženih potrebuje hospitalizacijo, smrtonost je okoli 0,3 %. Diagnozo potrdimo z PCR testiranjem in serologijo. Zdravilo izbora je doksiciklin, traja 10 dni (13).

Okužbe pri imunsko oslabelemu bolniku

Z napredki v transplantacijski medicini in v zdravljenju mnogih hemoto-onkoloških in avtoimunih bolezni s specifičnimi zdravili, ki zavirajo imunski sistem, se je število oseb s pridobljeno imunsko oslabelelostjo (IO) v zadnjih letih izrazito povečalo in ti so pogosto obravnavani v UA. Taki bolniki imajo večje tveganje za hude bakterijske, glivne, virusne in parazitne okužbe, pogosti pa so lahko tudi neobičajni povzročitelji okužb (20). Okužba je pri bolnikih z imunsko oslabelelostjo najpogostejši vzrok za vročino, čeprav pa je glede na mehanizem in stopnjo okvare imunskega sistema klinična slika pogosto lahko zbrisana in okužbe ne moremo natančno anatomsko umestiti. Suh kašelj je lahko pri bolniku z IO med drugim posledica okužbe z respiratornim virusom, bakterijske pljučnice, pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* ali pljučne aspergiloze, pri tem pa je vročina lahko tudi povsem odsotna, predvsem v zgodnjem poteku bolezni pa so tudi rezultati laboratorijskih testiranj in radioloških preiskav lahko pičli. Pri bolnikih z nevtropenijo po zdravljenju rakave bolezni pogosto ne bomo videli nastanka abscesov, pri okužbi sečil ne bo prisotnosti levkocitov v sedimentu ter na testnem traku, prav tako je lahko odsotna pleocitoza v likvorju pri okužbah osrednjega živčevja. Pri okužbah spodnjih dihal bolnik ne bo imel gnojnega izmečka, na RTG p.c. pa bodo vnetni infiltrati odsotni ali neznačilni. Pri obravnavi bolnikov z IO je zato ključnega pomena poznavanje vrste okvare imunskega sistema, zgodnja prepoznavna možne okužbe in hitra diagnostika in zdravljenje. Take bolnike hitreje napotimo na pregled k specialistu ustreznega stroke (npr. hematologu, infektologu idr.), hitreje se tudi odločamo za bolnišnično diagnostiko in zdravljenje. (21)

Vročina nejasnega izvora (Fever of unknown origin - FUO)

Te diagnoze sicer na urgenci ne bomo postavili, saj definicija iz leta 1961 (Peterdorf in Beeson) poleg temperature, višje od 38,3°C, ki vztraja vsaj 3 tedne, vključuje tudi kriterij, da po 1 tednu hospitalizacije oz. opravljenih mikrobioloških preiskavah, ki so danes bolj dostopne in hitrejšje, nimamo jasne diagnoze (15). Vseeno pa bolnik z dolgotrajno vročino lahko pride na urgenco in je dobro poznati možne vzroke ter se zavedati, da v času obravnave na urgenci ne bomo prišli do diagnoze. Vzroke za FUO delimo v 5 skupin: boleznj vezivnega tkiva 22 %, okužbe 16 %, maligna obolenja 7 %, ostalo 4 %, neodkrit vzrok 51 %. Na tem mestu bomo možne vzroke le našteali, določeni so že opisani zgoraj. V skupini sistemskih boleznj sta najbolj prominentna predstavnik Stillova bolezen (se kaže z vročino, artritisom in izpuščajem) in gigantocelični arteritis (tipično starejši bolnik od 50 let z izgubo vida in simptomi revmatične polimialgije). Dolgotrajno vročino pa lahko povzroča tudi poliarteritis nodosa, Takayasu arteritis in granulomatoza s poliangiitisom. S FUO se maskirajo okužbe kot so tuberkuloza, abscesi, bakterijski endokarditis, osteomielitis. Od malignih obolenj se s FUO najpogosteje kažejo je ne-Hodgkinovi limfomi, levkemija, renalni karcinom, hepatocelični karcinom in metastaze v jetrih (8).

Zaključek

Na prvi pogled se nam zdi iskanje okužbe enostavna naloga, saj v večini primerov najdemo vodilni simptom in znak, ki nas s pomočjo diagnostičnih orodjri pripelje do diagnoze. Ko pa se znajdemo z nejasno, nepopolno anamnezo, normalnim izvidom kliničnega pregleda in nepovednimi laboratorijskimi izvidi pa smo pred odločitvijo, kako zdraviti pacienta in ali sploh pričeti s protimikrobnim zdravljenjem?

Reference

1. Lona Mody, MD: Approach to infection in the older adult [internet,], editor , Kenneth E Schmadler, MD; UpToDate, julij 2022 [posodobljeno julija 2022], citirano julija 2022, dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-infection-in-the-older-adult?search=Approach%20to%20infection%20in%20the%20older%20adult%20&source=search_result&selected_title=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Rebekah Moehring, MD, MPH, Deverick J Anderson, MD, MPH; Gram-negative bacillary bacteremia in adults [internet], editor Stephen B Calderwood, MD.; Uptodate, julij 2020 [posodobljeno julij 2022], dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults?search=infection&topicRef=14606&source=see_link#H7
3. Matthew M Churpek, MD, MPH, PhD, Ashley Snyder MPH, Sarah Sokol, PharmD, Natasha N Pettit, PharmD in Dana P Edelson, MD, MS: Investigating the impact of different suspicion of infection criteria on the accuracy of qSOFA; SIRS and early warning scores [internet], PubMed Central, CritCareMed, november 2018, dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640476/>
4. Elie Berbari, MD, FIDSA, LARRY M Baddour, MD, FIDSA, FAHA, Anttonia F Chen, MD, MBA: Prosthetic joint infection: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis [internet], Uptodate, april 2021 [posodobljeno julij 2022], dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>

- [nical-manifestations-and-diagnosis?search=Prosthetic%20joint%20infection&source=search_result&selectedTitle=2~117&usage_type=default&display_rank=2#H3848883192](#)
5. Tahaniyat Lalani, MBBS, MHS, MHS, Steven K Schamitt, MD, FIDSA; Nonvertebral osteomyelitis in adults; clinical manifestations and diagnosis [internet], editor Denis Spelman, MBBS, FRACP, FRCPA, MPH, Uptodate, april 2022 [posodobljeno julija 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/nonvertebral-osteomyelitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=osteomyelitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1514723749
 6. Trisha Peel, MD, MBBS; Vertebral osteomyelitis and discitis in adults [internet], editor Denis Spelan, MBSS, FRACP, FRCPA, MPH, Uptodate, marec 2021 [posodobljeno julija 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/vertebral-osteomyelitis-and-discitis-in-adults?search=osteomyelitis&topicRef=7668&source=see_link#H7
 7. Daniel J Sexton, MD, Jessica Seidelman, MD, MPH; Pelvic osteomyelitis and other infections of the bony pelvis in adults [internet]; editor Denis Spelman, BSS, FRACP, FRCPA, MPH, Uptodate, april 2022 [posodobljeno julij 2022] dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/pelvic-osteomyelitis-and-other-infections-of-the-bony-pelvis-in-adults?search=osteomyelitis&topicRef=7668&source=see_link#H539708295
 8. David H Bor, MD; Etiologies of fever of unknown origin in adults [internet], editor Peter F Weller, MD, MACP, Uptodate, april 2022 [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/etiologies-of-fever-of-unknown-origin-in-adults?search=infection%20unknown&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H2
 9. Jukka Mustonen, MD; PhD; Kidney involvement in hantavirus infections [internet], editor Gerald B Appel, MD, Martin S Hirsch, MD, Uptodate, september 2020 [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/kidney-involvement-in-hantavirus-infections?search=hantavirus%20symptoms&topicRef=8307&source=see_link#H5
 10. Brian Hjelle, MD; Hantavirus cardiopulmonary syndrome [internet], editor Martin S Hirsch, MD, Uptodate, maj 2022 [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/hantavirus-cardiopulmonary-syndrome?search=hantavirus%20symptoms&topicRef=8307&source=see_link#H4
 11. Nick Day, DM, FRCP, Leptospirosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis [internet], editor Stephaen B Calderwood, MD, Uptodate, Julij 2021 [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leptospirosis&source=search_result&selectedTitle=1~85&usage_type=default&display_rank=1
 12. Lyle R Petersen, MD, MPH, Arthropod-borne encephalitides [internet]m editor Martin S Hirsch, MD, Uptodate september 2021 [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/arthropod-borne-encephalitides?search=tbe&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1#H2
 13. Daniel J Sexto, MD, Micah T McClain, MD, PhD, Human ehrlichiosis and anaplasmosis [internet], Uptodate, marec 2022 [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/human-ehrlichiosis-and-anaplasmosis?search=anaplasmosis&source=search_result&selectedTitle=1~27&usage_type=default&display_rank=1#H10
 14. Vivian H Chu, MD, MHS, Andrew Wang, MD, Clinical manifestations and evaluation of adults with suspected left-sided native valve endocarditis [internet], Uptodate, junij 2022

- [posodobljeno julij 2022], dostopno na:
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-adults-with-suspected-left-sided-native-valve-endocarditis?sectionName=Echocardiography&search=atypical%20infection&topicRef=14606&anchor=H14&source=see_link#H557821181
15. Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, et al. Fever of Unknown Origin (FUO) - A Call for New Research Standards and Updated Clinical Management. *Am J Med.* 2022 Feb;135(2):173-178. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.038. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34437835
 16. Habib Gilbert, Lancellotti Patrizio, Antunes Manuel J, Grazia Bongiorni Maria, Casalta Jean-Paul, Del Zotti Francesco, Dulgheru Raluca, El Khoury Gebrine et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis, *European Heart Journal*, november 2015. Dostopno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384#108779576>
 17. Kreitmann L, Montaigne D, Launay D, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Infective Endocarditis Diagnosed in a Department of Internal Medicine. *J Clin Med.* 2020 Mar 21;9(3):864. doi: 10.3390/jcm9030864. PMID: 32245196; PMCID: PMC7141516.
 18. Evans Laura, Rhodes Andrew, Alhazzani Waleed, Antonelli Massimo et al. Surviving sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, *Critical care medicine*, november 2021. Dostopno na: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2021/11000/surviving_sepsis_campaign_international.21.aspx
 19. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019 May 2;68(10):e83-e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121
 20. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4(4):10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016
 21. Tomažič J, Sterle F in sod. *Infekcijske bolezni II. izdaja.* 2017. p.415-474. // Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ et al. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2020. p.3617-3743

Oživljanje novorojenčka, dojenčka in otroka

Avtor: **Luka Zwitter**¹, dr. med.

1) UKC Ljubljana, KOAIT, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Recenzentka: doc. dr. **Mojca Grošelj Grenc**², dr. med.

2) ZD Trbovlje, Rudarska cesta 12, 1420 Trbovlje

Uvod

Oživljanje otroka, dojenčka in novorojenčka se razlikuje od odraslega po tem, da srčni zastoj najpogosteje ni primaren ampak sekundaren – najpogostejša vzroka sta respiratorna odpoved in šok. Hipoksija vodi do terminalne bradikardije, hipotenzije in v končni fazi do srčnega zastoja. Najpomembnejša je zgodnja prepoznava respiratorne odpovedi ali šoka in zgodnje ukrepanje, da preprečimo napredovanje v srčni zastoj (1). V nadaljevanju bosta podrobno predstavljena algoritma reanimacije pri novorojenčku takoj po rojstvu ter pri dojenčku in otroku.

Oskrba novorojenčka

Po rojstvu mora otrok sam začeti dihati, da se to lahko zgodi, se mora tekočina v pljučih iztisniti ter absorbirati, kar vodi v padec upora v pljučnem žilju in omogoči zagon pljučne cirkulacije. Posledično se zapre ductus arteriosus in foramen ovale (2).

Po rojstvu večina novorojenčkov zadaha spontano (85 %), približno 10 % jih potrebuje stimulacijo (brisanje, nežno drgnjenje po hrbtu) ali sprostitvev dihalne poti. Pri 5 % je potrebno predihavanje s pozitivnim tlakom, intubacijo potrebuje 0,4 - 2 % ter stise prsnega koša zgolj 0,3 %. Uporaba zdravil je še toliko redkejša – adrenalin uporabimo zgolj pri 0,05 % novorojenčkov (3).

Ob začetni oceni otroka opazujemo (3):

- tonus in barvo – ohlapen novorojenček bo verjetno potreboval dihalno podporo,
- globino in frekvenco dihanja,
- srčno frekvenco – vrednosti <60/min nam kažejo na verjetno hipoksijo, vrednosti 60-100 so pokazatelj za možno hipoksijo in >100 je znak zadostne frekvence.

Donošnega otroka, ki zajoka takoj po rojstvu, normalno diha in ima primeren mišični tonus obrišemo in čim prej položimo mami na kožo. Tako učinkovito preprečujemo nastanek hipotermije, ki poveča možnost za zastoj dihanja. Po prvi in peti minuti opravimo oceno vitalnih funkcij po Apgarjevi (frekvenca srčnega utripa, barva kože, mišični tonus, vzorec dihanja, vzdražljivost - grimasiranje). Če otrok ne potrebuje urgentnega ukrepanja, počakamo s pretisnjenjem popkovnice eno do tri minute po rojstvu ter tako poskrbimo za bolj fiziološki cirkulatorni prehod novorojenčka ob rojstvu (manj bradikardij takoj po rojstvu, manjše potrebe po kasnejših transfuzijah, večje zaloge železa). Pretisnjenje popkovnice naj bi v idealnih razmerah opravili, ko so pljuča že predihana. Odloženo pretisnjenje popkovnice je možno tudi ob izvajanju začetnih postopkov oživljanja (2,3).

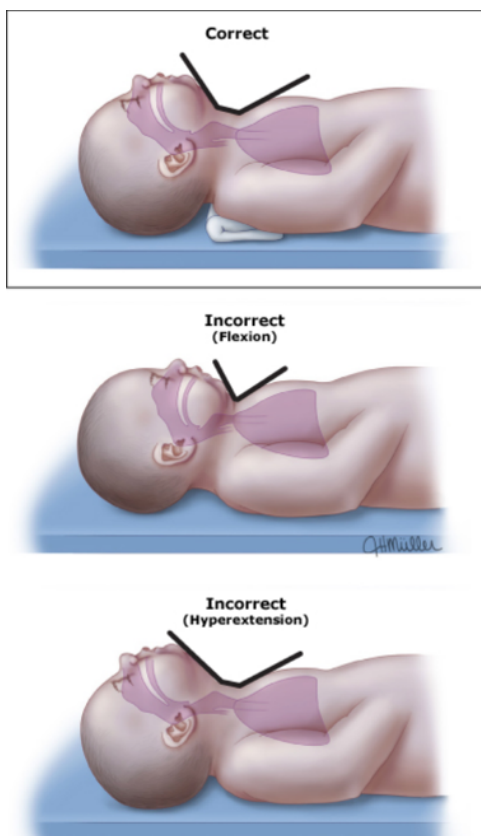
Barva kože je slab indikator oksigenacije, zato nam je v veliko pomoč merilec oksigenacije, s katerim lahko zanesljivo izmerimo srčno frekvenco in nasičenost krvi s kisikom - ciljna vrednost dve minuti po rojstvu je 63 %, pet minut po rojstvu je 85 % in deset minut po rojstvu je 90 % (3,4).

Algoritem ukrepanja po rojstvu

V primeru, da otrok ne diha spontano ali ima srčno frekvenco $<100/\text{min}$, je treba čim prej vzpostaviti ustrezno ventilacijo. Najboljša pokazateljka ustrezne ventilacije sta dvigovanje prsnega koša in dvig srčne frekvence (2,3):

1. Najprej poskusimo s tem, da otroka obrišemo ter ga drgnemo po hrbtu (taktilna stimulacija) (4).
2. Odpremo dihalno pot – novorojenčka položimo na hrbet z glavo v nevtralnem položaju, če ne diha, dvignemo brado (slika 1).

Slika 1: Sprostitev dihalne poti pri novorojenčku. (5)



3. Ponovno preverimo, če se prsni koš dviguje ter spremljamo trend srčne frekvenca.
4. Če podihava ali ne diha, mu damo 5 začetnih vpihov. Ob uporabi obrazne maske je priporočljiva tehnika dveh oseb. Delež kisika v vdihanem zraku je pri novorojenčku starem >32 tednov 21 %, 28-31 tednov 21-30 %, <28 tednov 30 %. Vdih naj bo podaljšan, v trajanju dve do tri sekunde.
5. Ponovno preverimo dihanje - če se prsni koš še vedno ne premika, mu damo ponovno 5 začetnih inflacijskih vpihov z višjim inspiratornim tlakom. Če po predihavanju ustrezno poraste srčna frekvenca >100/min, nadaljujemo s predihavanjem s frekvenco okrog 30/min, čas vpiha naj bo 1 sekundo. Aspiracija je potrebna zgolj, ko se ne predihava ustrezno ter ob pregledu žrela ugotovimo zaporo dihalne poti s sluzničnim čepom, mekonijem, krvnim strdkom itd. Rutinska aspiracija ni priporočljiva zaradi možne bradikardije in laringospazma kot posledica stimulacije vagusa.
6. Če ni porasta srčne frekvenca oziroma če je srčni utrip odsoten, ali <60/min po 30 sekundah učinkovitega predihavanja, pričnemo s stisi prsnega koša v razmerju 3:1 in z vpihi. Koncentracijo kisika povečamo na 100 %. Učinkovitost preverjamo vsakih 30 sekund. Pred začetkom izvajanja stisov prsnega koša preverimo učinkovitost ventilacije in se pripravimo na intubacijo.
7. V primeru stisov prsnega koša je potrebno čim prej nastaviti žilni pristop – najlažje je dostopna popklovna vena, uporabimo jo lahko tudi nekaj dni po rojstvu. Praviloma je periferni žilni dostop težko vzpostaviti, poslužujemo se pravila, da naj ne bi poskušali več kot dvakrat ampak raje zgodaj prešli na intraosalno pot aplikacije zdravil. Zdravila, ki jih uporabljamo:
 - a. Adrenalin - 10-30 mcg/kgTT i.v./i.o. apliciramo, če bradikardija vztraja kljub ustrezni ventilaciji s 100 % kisikom. Ponavljamo na 3-5 min (2,3).
 - b. Glukoza: ob podaljšanem oživljanju za preprečevanje hipoglikemije dodamo 2,5 mL/kgTT 10 % glukoze (3).
 - c. Natrijev bikarbonat: v primeru podaljšanega oživljanja s slabim odzivom kljub ustreznemu predihavanju pride v poštev 1-2 mmol/kg NaHCO₃ (2-4 mL/kgTT 4,2% raztopine) za nevtralizacijo intrakardialne acidoze (3). Rutinska uporaba ni priporočljiva zaradi stranskih učinkov – zmanjša žilni upor in s tem zniža koronarni perfuzijski pritisk, lahko povzroči hipernatriemijo, paradokсно poslabšanje intracelularne acidoze (1).
 - d. Intravenska aplikacija tekočin: kadar so prisotni znaki šoka z nezadostnim odzivom na ostale ukrepe oživljanja apliciramo 10 mL/kgTT izotoničnih kristaloidov (3).
 - e. Nalokson: v primeru, da je mama pred porodom prejela opiate, lahko apliciramo 200 mcg i.m. Ima krajšo razpolovno dobo kot opiat (potreben je nadzor). Ne apliciramo v primeru, da obstaja sum na zlorabo opiatov pri mami (2,3).

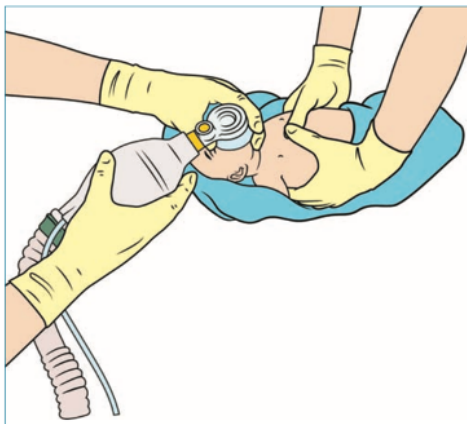
Če ne uspemo pridobiti iv/io dostopa lahko adrenalin v sili apliciramo tudi intratrahealno. Doze so 2-3x večje od intravenskega odmerka oz. 50-100 mcg/kgTT (1).

Stisi prsnega koša

Stise prsnega koša izvajamo na spodnji tretjini prsnice, globina je približno 1/3 tretjina anteroposteriorne razdalje prsnega koša. Stise lahko izvajamo s palcema obeh rok (slika 2) ali pa s kazalcem in sredincem iste roke. S tehniko obeh palcev uspemo ustvariti večje sistolne tlake.

S stisi prsnega koša prenehamo, če frekvenca srca naraste nad 60/minuto (2).

Slika 2: Stisi prsnega koša novorojenčka s palcema obeh rok in tehnika predihavanja (3)



Endotrahealna intubacija

Za intubacijo se odločimo, če ne pride do izboljšanja po predihavanju z dihalno masko in balonom ali če ima otrok sum ali znano diafragmalno hernijo. Če intubacije nismo večji pri starosti >34 tednov, lahko uporabimo tudi laringealno masko. Dihalni volumen nastavimo na 5-8 mL/kgTT, frekvenco dihanja pa na 30/minuto. V primeru, da srčna frekvenca naraste na >60/min in prenehamo s stisi prsnega koša, lahko povečamo frekvenco dihanja na 40-60/min. Večinoma je najvišji inspiratorni tlak 20 cm H₂O zadosten, včasih je potreben do 30 cm H₂O (2).

Komunikacija s starši in etične dileme

Če je le možno, naj bodo ob vsakem oživljanju prisotni otrokovi starši, ki morajo biti o poteku ustrezno obveščeni. Plod z gestacijsko starostjo <23 tednov ali težo manjšo kot 400 g ni združljiv z življenjem, zato se za oživljanje praviloma ne odločimo, če je gestacijska starost <23 tednov. Lahko se odločimo tudi za odstop od oživljanja po dogovoru s starši v primeru znanih razvojnih nepravilnosti, če je majhna možnost preživetja in velika stopnja obolevnosti pri preživelih. Pri teh odločitvah naj sodeluje nadzorni pediater (2, 3).

Za prekinitvev oživljanja se odločimo, če po več kot 20 minutah, ob izključitvi odpravljenih vzrokov srčni utrip še vedno ni prisoten. V primeru, da je srčni utrip prisoten, a ne pride do ustreznega porasta frekvence, se otroka ponavadi premesti v enoto intenzivne terapije (3).

Poreanimacijska oskrba

Po uspešnem oživljanju lahko kasneje pride do poslabšanja, zato je potrebno otroka premestiti v ustanovo, ki bo omogočala stalen nadzor in po potrebi ukrepanje. Paziti moramo na raven glukoze v krvi, vzdrževanje primerne telesne temperature itd (3).

Oživljanje dojenčka in otroka

Pri dojenčkih in otrocih je vzrok za srčni zastoj v večini primerov respiratorna odpoved ali šok. Poseben algoritem velja zgolj za novorojenčka takoj po rojstvu, kasneje je enak kot pri otroku oz. dojenčku. Pri otroku zdravila preračunavamo glede na telesno težo. Smernice za oživljanje veljajo do otrokovega 18. leta, vendar če ima otrok videz odaslega, ga obravnavamo kot odraslega (1).

Gljučna je prepoznavna kritično bolnega otroka. Če je možno se vnaprej pripravimo - pridobimo podatke o starosti otroka in njegovi telesni teži. Za izračun približne telesne teže lahko uporabimo enačbe ali Broselow trak, ki že ima izračane odmerke zdravil, pripomočkov za zavarovanje dihalne poti in energijo za defibrilacijo glede na težo otroka.

$$\text{teža otroka} = \frac{\text{starost v mesecih} + 9}{2} \quad (1)$$

$$\text{teža otroka do 10. leta} = (\text{starost v letih} + 4) \times 2 \quad (6)$$

Vedno postopamo po ABCDE pristopu in ustrezno ukrepamo, ko ugotovimo odstopanja od normale (3).

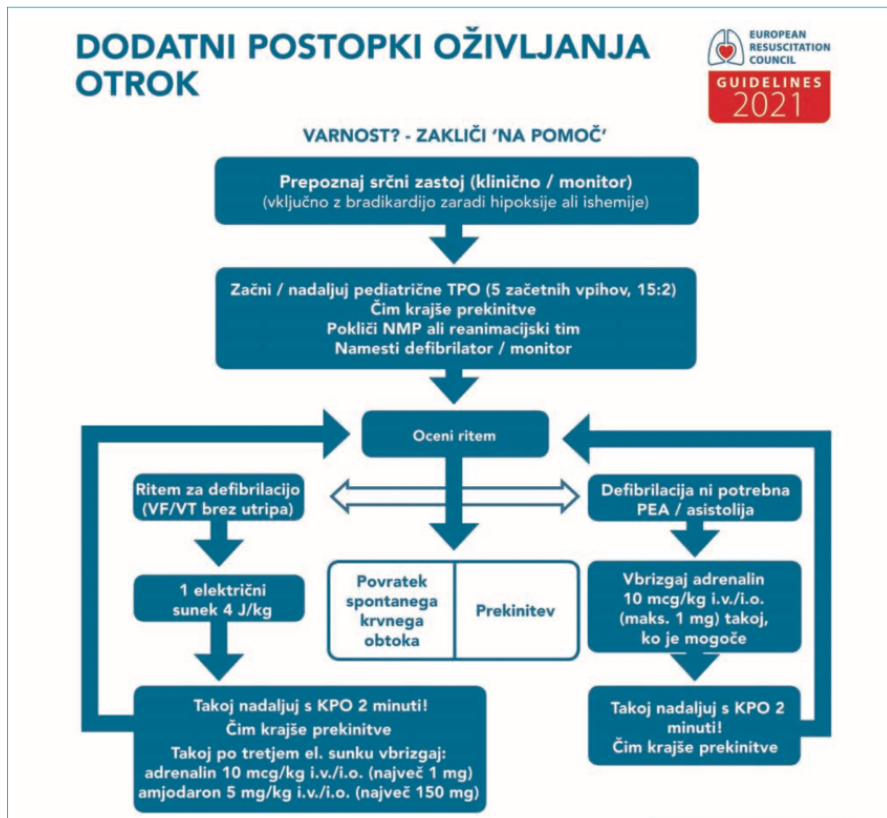
Algoritem oživljanja otrok – nezavesten otrok (3)

1. Sprostimo dihalno pot in ocenimo dihanje v največ 10 sekundah. Pri dojenčkih naj bo glava v nevtralnem položaju, pri starejših otrocih je glavo potrebno zvrniti navzad. Po potrebi uporabimo prilagojeni trojni maneuver (dvig čeljusti). Če smo v dvomih ali diha ali ne, ukrepamo, kot da ne diha.
2. Damo 5 začetnih vpihov – zdravstveno osebje naj predihava z dihalnim balonom.
3. Izvajamo stise prsnega koša in vpihe v razmerju 15:2. Stisi prsnega koša ne smejo biti globlji od 6 cm. Pri dojenčkih lahko stise izvajamo z dvema prstoma, pri večjih otrocih uporabimo eno ali obe dlani tako kot pri odraslih. Ne smemo pozabiti na menjave pri izvajanju stisov (vsaj na 2 minuti). Če je bradikardija <60/min posledica hipoksemije, začnemo z izvajanjem stisov tudi, če še tipamo utrip, zato s preverjanjem utripa ne izgubljammo časa.
4. Čim prej namestimo samolepilne elektrode defibrilatorja, lahko v anterolateralni ali anteroposteriorni položaj. Razlikujemo med (slika 3):
 - a. ritmi, ki jih defibriliramo (VF, VT brez pulza) – čim prej dovedemo električni sunek 4 J/kgTT (če je potrebnih več kot 5 sunkov, odmerek postopoma večamo do 8 J/kg oziroma maksimalno 360 J), takoj za tem nadaljujemo s TPO. Čez 2 minuti preverimo srčni ritem in po potrebi ponovno defibriliramo;
 - b. ritmi, ki jih ne defibriliramo (PEA in asistolija).
5. Vzpostavimo intravensko ali intraosalno pot in apliciramo zdravila:
 - a. Adrenalin - po 3. defibrilaciji apliciramo 10 mcg/kgTT adrenalina (največ 1 mg) ter prebrizgamo iv pot. V primeru ritma, ki ne zahteva defibrilacije, čim prej apliciramo adrenalin. Ko ga prvič apliciramo, ga ponavljamo v istem odmerku na dva cikla (3-5 minut);
 - b. Amjodaron – po 3. defibrilaciji dodamo še 5 mg/kgTT amjodaron (največ 150 mg). Amjodaron ponovimo po 5. ciklu v odmerku 5 mg/kgTT (največ 150 mg).
6. Oskrbimo dihalno pot – lahko z laringealno masko ali z endotrahealnim tubusom. Frekvenca dihanja je odvisna od starosti otroka (<1 leto 25/min, >1 leto 20/min, >8 let 15/min, >12 let

10/min). Dihalni volumen nastavimo na 6-8 mL/kgTT. Če imamo na voljo, uporabimo kapnografijo. Ko je dihalna pot oskrbljena, se lahko stisi in ventilacija izvajajo kontinuirano.

7. Med oživljanjem pomislimo na odpravljljive vzroke:
- 4H: hipoksija, hipovolemija, hipo/hiperkalemija, hipo/hipertermija
 - 4T: tamponada, tenzijski pnevmotoraks, toksini, trombi

Slika 3: Dodatni postopki oživljanja otrok. (3)



Poreanimacijska oskrba (3)

Po vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka je pomembno, da se izogibamo:

- hipotenziji – krvni tlak naj bo na 50. percentilu za starost ali več
- hipoksiji – FiO_2 naj bo med 94 in 98%
- hipo/hiperkarbiji – predihavamo z otrokovo normalni frekvenco dihanja ter volumnom
- hipotermiji
- hipoglikemiji

V primeru, da kardiopulmonalno oživljanje izvaja laik, je razmerje med stisi in vpihi 30:2, da se zmanjša število menjav položaja. Čim prej namestimo avtomatski zunanji defibrilator. Večino jih ima priložene pediatrične elektrode, priporočljiva je njihova uporaba do 8 leta, če jih nimamo lahko pri vseh starostih uporabimo odrasle elektrode. Če smo sami brez telefona, najprej 1 minuto izvajamo stise, nato gremo po pomoč.

Povzetek

Najpogostejši vzrok za reanimacijo otroka sta respiratorna odpoved in šok. Naš cilj je, da prepoznamo kritično bolnega otroka, ga ustrezno oskrbimo in preprečimo srčni zastoj. Če otrok, dojenček ali novorojenček ne kaže znakov življenja in ne diha z ustrezno globino in frekvenco dihanja in ima srčno frekvenco <60/min, pričnemo s stisi prsnega koša ne glede na prisotnost pulza. Pri oživljanju novorojenčka takoj po rojstvu je razmerje med stisi prsnega koša in vpihi 3:1, pri dojenčku in otroku je razmerje med stisi prsnega koša in vpihi je 15:2. Smernice za oživljanje veljajo do otrokovega 18. leta, vendar če otrok izgleda kot odrasla oseba, ga tudi pri oživljanju obravnavamo kot odraslega.

Reference

1. Hauda WEI. Resuscitation of Children. In: Tintinalli JE, editor. Tintinalli's Emergency Medicine. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2020. p. 679–89.
2. Collin MF. Resuscitation of Neonates. In: Tintinalli JE, editor. Tintinalli's Emergency Medicine. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2020. p. 673–9.
3. Baznik Š, Gradišek P, Granda A, Grošelj Grenc M, Gruenfeld M, Markota A, et al. Smernice evropskega reanimacijskega sveta za oživljanje 2021 [Internet]. Gradišek P, Grošelj Grenc M, Strdin Košir A, editors. Ljubljana: SZUM; 2021. Available from: www.szum.si
4. Caraciolo JF. Neonatal resuscitation in the delivery room [Internet]. UptoDate. 2022 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-resuscitation-in-the-delivery-room>
5. Head position for neonatal resuscitation [Internet]. UptoDate. 2022 [cited 2022 Jun 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F50607&topicKey=PEDS%2F5015&search=newborn%20resuscitation&rank=1~150&source=see_link
6. Nickson C. Paediatric Formulae [Internet]. Life in the fast lane. 2020 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://litfl.com/paediatric-formulae/>

ABCDE pristop k otroku

Avtor: **Jernej Bernik**¹, dr. med., spec.

1) Kirurška klinika - UKB, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; SNMP, ZD Ljubljana, Metelkova 9, 1000 Ljubljana

Recenzentka: doc. dr. **Mojca Grošelj Grenc**², dr. med.

2) ZD Trbovlje, Rudarska cesta 12, 1420 Trbovlje

Uvod

Obravnavanje nujnih stanj pri otrocih predstavlja velik izziv za vsak zdravstveni tim. Za to obstaja več razlogov (1):

- Večina se le redko srečuje s kritično bolnim otrokom in na to niso dovolj pripravljene.
- Otroci niso pomanjšani odrasli, temveč je pri obravnavi potrebno upoštevati anatomijo in fiziologijo, ki se s starostjo spreminjata.
- Normalne vrednosti vitalnih znakov in laboratorijskih vrednosti so drugačne kot pri odraslih in se spreminjajo s starostjo otroka.
- Predvsem mlajši otroci so lahko zelo prestrašeni, kar otežuje obravnavo.
- V obravnavo je potrebno vključiti tudi starše, ki so lahko prav tako prestrašeni.

Nujna stanja pri otroku se kažejo kot odpovedovanje ene ali več življenjskih funkcij in bi brez takojšnjega ukrepanja vodila v smrt oz. hujšo prizadetost otroka. Strukturiran oz. stopenjski pristop nam v kar največji meri omogoča taka stanja prepoznati in pravočasno ukrepati (1, 2, 3, 4, 5).

Tema je obširna in predstavlja ključni del uveljavljenih večdnevnikih tečajev pristopa h kritično bolnemu otroku kot sta EPALS in APLS. Prispevek ne more nadomestiti udeležbo na omenjenih tečajih, želi pa izpostaviti nekatere poudarke, ki so značilni za obravnavo kritično bolnih otrok.

V branje priporočamo tudi prispevek "Začetni pristop h kritično bolnemu – ABCDE in ostalo" v Zborniku Šole urgentne medicine 2018, 1. letnik, 2. cikel, ki jedrnato opiše generični ABCDE pristop. V izogib ponavljanju vsebin avtorji pričujočega prispevka predpostavljamo, da so bralcu poznane osnove ABCDE koncepta.

Otroci so drugačni

Otroci imajo svoje anatomske in fiziološke značilnosti, ki se s starostjo spreminjajo, ogrožajo jih druge bolezni kot odrasle, zato je potrebno pristop temu primerno prilagoditi. Tabela 1 prikazuje normalne vrednosti vitalnih parametrov glede na starost otroka (1, 4).

Tabela 1: Normalne vrednosti vitalnih parametrov glede na starost otroka (4).

Starost	Frekvenca dihanja (/min)	Srčna frekvenca (/min)	Sistolični krvni tlak (mmHg) 5. in 50. percentila	Srednji krvni tlak (mm Hg) 5. in 50. percentila
1 mesec	25 – 60	110 – 180	50 – 75	40 – 55
1 leto	20 – 50	100 – 170	70 – 95	50 – 70
2 leti	18 – 40	90 – 160	70 – 95	50 – 70
5 let	17 – 30	70 – 140	75 – 100	55 – 75
10 let	14 – 25	60 – 120	80 – 110	55 – 75

Teža

Podatek o teži otroka je pri zdravljenju pomemben, saj je večina zdravil in tekočin preračunana na kilogram telesne mase. Pridobiti ga moramo čim prej, še najbolje pred prihodom otroka v ustanovo oz. do otroka na terenu. To nam omogoča izračun odmerkov najpogostejših zdravil in velikosti pripomočkov v času priprave na sprejem otroka, s čimer lahko pomembno vplivamo na hitrost in potek obravnave. V stresni situaciji, ko imamo otroka že pred sabo, je možnost napak pri preračunavanju odmerkov večja!

Kako lahko dobimo podatek o teži (1,4,5):

- **Starši** navadno poznajo trenutno težo otroka, še posebej pri mlajših otrocih.
- Težo ocenimo s pomočjo **formul** glede na starost otroka (tabela 2).
- Uporabimo **Broselow trak**, ki ga položimo ob otroka in glede na njegovo višino iz traku razberemo njegovo težo ter preračunane ustrezne odmerke najpogostejših zdravil. Metoda je hitra, enostavna in relativno natančna, učinkovita tudi v prehospitalnem okolju (slika 1).
- Uporabimo **aplikacije** za pametni telefon (npr. Pedihelp, CoPE, Anesthesiologist itd.).

Najpomembneje pri izbiri metode je, da nam je domača in jo znamo **učinkovito uporabiti**, ko jo potrebujemo! (1) Še posebej nas z lažnim občutkom varnosti lahko zavedejo mobilne aplikacije, s katerimi se nismo predhodno dovolj dobro seznanili.

Tabela 2: Formule za izračun telesne teže otroka v različnih starostnih skupinah (1).

Starost (leta)	Izračun telesne teže
<1	Teža (v kg) = (0,5 × starost v mesecih) + 4
1 – 5	Teža (v kg) = (2 × starost v letih) + 8
6 – 12	Teža (v kg) = (3 × starost v letih) + 7

Slika 1: Broselow barvni pediatrični trak (6)



Dihalna pot

Dihalna pot je sestavljena iz nosu, nosne in ustne votline, žrela, grla, sapnika in sapnic. Otroci prvih 6 mesecev dihalo prednostno preko nosu. Ozek prehod, ki ga predstavlja nosna votlina, se lahko hitro zamaši z izločki (npr. infekti, ki so pogosti v tem obdobju) ali tujkom (npr. materino mleko) in povzroči respiratorno odpoved (1,3,4).

V primerjavi z odraslim ima otrok večjo glavo in krajši vrat ter mehkejši in krajši sapnik. Ob fleksiji ali hiperekstenziji glave tako pride do zoženja dihalne poti, kar je še posebej nevarno pri nezavestnem otroku. Razcepišče sapnika je simetrično, zato je enako verjetno, da bo tujek ali pa tubus zašel tako v levi kot desni glavni bronh (4).

Jezik je glede na obraz in ustno votlino pri otroku relativno večji in v primeru nezavesti hitreje zapre dihalno pot, poleg tega pa tudi otežuje laringoskopijo. Pri starejših otrocih pogosto pomembno obstrukcijo predstavljajo tudi povečane tonzile in žrelnica (4).

Mandibula je pri otrocih majhna, ustno dno pa mehko in lahko vtisljivo, zato je potrebna posebna pozornost pri predihavanju in izvajanju manevrov za vzdrževanje odprte dihalne poti, da ne dosežemo nasprotnega učinka in poslabšamo stanja (4).

Pri intubaciji mlajšega otroka večkrat uporabljamo laringoskop z ravno žlico, saj grlo leži višje in anteriorno, poleg tega epiglotis leži pod neugodnim kotom, ki otežuje intubacijo. Upoštevati moramo tudi, da je najožji del grla otroka subglotično, kar lahko v primeru edema zaustavi napredovanje tubusa, tudi če smo uspešno prešli glasilke (1, 4).

Dihanje

Mehanika dihanja se pri otroku spreminja s starostjo. Majhni otroci dihalo v glavnem s prepono. Ker je v prečnoprogastih mišicah pri otroku manj vlaken tipa I, ki so odporna na utrujenost, hitreje pride do izčrpanosti in respiratorne odpovedi. Do neučinkovite ventilacije lahko pride tudi zaradi oviranega gibanja prepone s strani trebušnih organov (distenzija želodca, ileus, pnevmoperitonej ...) ali pljuč (hiperinflacija pri astmi, bronhiolitisu, tujku v dihalih ...) (1, 4).

Dihalne poti otroka imajo manjši premer in hitreje pride do obstrukcije. Glede na fizikalne zakonitosti¹ že majhna obstrukcija močno vpliva na zvišanje upora in s tem na dihalno delo otroka. Dihalno delo lahko pri otrocih predstavlja tudi do 40 % minutnega volumna srca (4). Ob povečanem intratorakalnem tlaku pri forsiranem izdihu male dihalne poti otroka hitreje kolabirajo (1, 4).

Otroci imajo manjšo funkcionalno rezidualno kapaciteto pljuč in s tem manjšo respiratorno rezervo, zato hitreje desaturirajo. Še posebej se to pozna v ležečem položaju (4).

Ker imajo otroci pospešen metabolizem in večjo porabo kisika, se to odraža v višji frekvenci dihanja v mirovanju (tabela 1) (1, 4).

Novorojenčki imajo v krvi prisotnega veliko fetalnega hemoglobina HbF (do 70 %). Disociacijska krivulja kisika je pomaknjena v levo, kar pomeni slabše oddajanje kisika tkivom in s tem slabšo preskrbo tkiv s kisikom. Po 6 mesecih starosti je v krvi le še nezatna količina HbF (1).

V prvih mesecih življenja so centri za dihanje nezreli in lahko pride ob hipoksemiji sprva do hiperventilacije, nato pa do apneje in bradikardije (t.i. refleks potapljanja) (2). Novorojenčki in dojenčki do 3 meseca starosti tako ob bronhiolitisu pogosto razvijejo ponavljajoče se apneje in ne klasične dihalne stiske z znaki povečanega dihalnega dela (4).

Srčno-žilni sistem

Rast in razvoj srca se odražata v EKG-ju. V prvih nekaj mesecih je dominanten desni ventrikel, po pol leta pa levi. Amplituda P in QRS valov se tekom razvoja večja, trajanje P-R intervala in QRS kompleksa se podaljša (1).

Čeprav ima otrok več krvi na kilogram telesne teže kot odrasel (80 ml/kg v primerjavi s 60-70 ml/kg), jo je absolutno gledano veliko manj in je majhna izguba krvi lahko kritično pomembna (1,4).

Utripni volumen je pri novorojenčkih in dojenčkih majhen in se ne more povečati tako kot pri odraslem. To pomeni, da je minutni volumen srca v glavnem odvisen od srčne frekvence (1, 4). Tekočinsko zdravljenje ne bo imelo tako izrazitih učinkov na minutni volumen srca, saj se utripni volumen ne bo pomembneje povečal. Od drugega leta dalje sta funkcija srca in odziv na tekočine enaki kot pri odraslem (1).

Z večanjem prostornine srčnih votlin se tekom rasti večja utripni volumen. Za zadosten minutni volumen srca je tako potrebna vse manjša srčna frekvenca. Normalna srčna frekvenca zato z leti pada (tabela 1) (1, 4).

Z rastjo in večanjem sistemskega žilnega upora se spreminjajo normalne vrednosti krvnega tlaka (tabela 1) (4).

¹Premer dihalnih poti je obratno sorazmeren s četrto potenco upora pretoku zraka, kar pomeni, da za polovico zmanjšan premer poveča upor za 16x.

Psihološke posebnosti

Komunikacija z otrokom mora biti prilagojena njegovi jezikovni sposobnosti. Pri majhnih otrocih je verbalna komunikacija večkrat otežena, zato je potrebno biti pozoren na to, kaj nam otrok neverbalno sporoča (npr. z izrazom na obrazu, telesno držo, ipd.) (1).

Krizne situacije v otroku pogosto vzbudijo strah, ki pomeni zanj še dodaten stres. Srčna frekvenca in frekvenca dihanja zaradi strahu porasteta in lahko zabrišeta klinično sliko nekaterih stanj, npr. šoka. Razumevanje situacije omili strah, zato je otroku potrebno jasno in njegovi starosti primerno razložiti, kaj se dogaja z njim in kakšne ukrepe bomo izvedli. Prisotnost staršev prav tako zmanjšuje strah pri otrocih (in tudi pri starših), zato jih moramo smiselno vključiti v obravnavo (1).

Srčni zastoj pri otroku

Za razliko od odraslih, kjer gre pogosto za primarni srčni zastoj zaradi bolezni srca, je pri otrocih pogostejši sekundarni srčni zastoj. Ta je posledica hude tkivne hipoksije, ki povzroči disfunkcijo miokarda. Nastane lahko zaradi respiratorne odpovedi z nezadostno oksigenacijo ali zaradi hude hipoperfuzije ob cirkulatorni odpovedi. V začetku telo aktivira kompenzatorne mehanizme, ki poskušajo preprečiti hipoksijo miokarda in možganov. Z napredovanjem bolezni ali poškodbe telo teh mehanizmov na neki točki ne zmore več vzdrževati in preide v dekompenzirano stanje, bodisi respiratorno ali hemodinamsko ali oboje, odvisno od osnovnega vzroka. V primeru srčnega zastoja je ritem navadno nešokabilni - bradikardija oz. PEA ali asistolija. Ker je bil otrokov organizem v trenutku zastoja v že dalj časa trajajoči hipoksemiji, je izhod povečini slab. Tudi če preživijo, so posledice na osrednjem živčevju teh otrok večinoma obsežne in nepopravljive (1, 4).

Stopenjski pristop h kritično bolnemu otroku

Prepoznava in obravnava kritično bolnega otroka vključuje 4 stopnje (1, 3):

0. Prvi hitri pregled (angl. quick-look)
1. Primarno oceno kritično bolnega otroka po sistemu ABCDE in oživljanje, če je potrebno.
2. Sekundarno oceno kritično bolnega otroka in nujno zdravljenje.
3. Terciarno ali dokončno oceno ter dokončno oskrbo.

V prispevku obravnavamo prvi dve alineji.

Prvi hitri pregled

Opravimo ga v nekaj sekundah, kot strukturiran »prvi vtis« o otroku, s katerim se odločimo, ali je otrok pred nami kritično bolan ali ne. Pri tem uporabljamo samo vid in sluh, gre za "hands-off across the room" oceno. Ocenjujemo **obnašanje**, **dihanje** in **barvo telesa** oz. t.i. »**BBB**« – **Behaviour, Breathing, Body colour**. Vsako odstopanje od normale pomeni kritično bolnega otroka in zahteva nadaljnjo obravnavo po sistemu ABCDE (3, 4).

Obnašanje (angl. behaviour)

Za normalno obnašanje otroka so pomembni intaktni vsi poglavitni organski sistemi: respiratorni, srčno-žilni in nevrološki. Ocenjujemo mentalno stanje in mišični tonus otroka. Nenormalni znaki so:

- ni spontanega gibanja, nezmožnost sedenja ali stanja,

- motena pozornost, se ne upira pregledu,
- ni interakcije ali očesnega stika z ljudmi, okoljem, predmeti in igračkami,
- neutolažljivost,
- šibek jok, nenormalen govor za starost,
- nenormalni položaj telesa,
- krči ali nenormalni zgibki.

Dihanje (angl. breathing)

Ocenjujemo prisotnost zvočnih fenomenov in dihalno delo oz. napor. Nenormalni znaki so:

- nenormalni dihalni zvoki (smrčanje, hripavost, stridor, stokanje, piskanje),
- ugrezanje prsnega koša (med rebri, pod rebri, prsnica, jugulum) in kimanje z glavo,
- plapolanje nosnih kril,
- zelo neredno dihanje.

Barva kože (angl. body colour)

Je odraz stanja srčnožilnega in respiratornega sistema. Iščemo:

- bledico,
- cianozo,
- marmoriranost kože.

Po prvem hitrem pregledu “BBB” nam mora biti jasno, ali je pred nami živ ali (navidezno) mrtev otrok. Če je neodziven in ne diha (oz. ne diha normalno), gre za **srčni zastoj** in je potrebno takoj pristopiti k oživljanju (4). Slednje je opisano v drugem prispevku tega zbornika.

Če je otrok živ, po hitrem pregledu “BBB” ugotovimo, ali je otrok prizadet in potrebuje pregled po **ABCDE algoritmu**, ali pa ne in lahko pregled nadaljujemo kot običajno z anamnezo in statusom (4).

Primarna ocena po ABCDE algoritmu

Namen, koncept in obseg ABCDE pregleda so pregledno razloženi v prispevku “Začetni pristop h kritično bolnemu – ABCDE in ostalo” v Zborniku Šole urgentne medicine 2018, 1. letnik, 2. cikel.

Pregled po ABCDE algoritmu ima več lepih lastnosti (1,4,5):

- Zaporedje obravnave sledi prioritetam pri vzdrževanju življenja: brez odprte dihalne poti (A - airway), dihanje (B - breathing) oz. ventilacija in oksigenacija nista možni. Brez oksigenacije ni perfuzije (C - circulation) perifernih tkiv, vključno z osrednjim živčevjem (D - disability). Torej: šele ko zagotovimo prehodno dihalno pot, nadaljujemo z oskrbo dihanja in nato cirkulacije.
- Ugotovljene nenormalnosti odpravljamo sproti, ko jih ugotovimo: dihalna pot je zaprta - sprostim dihalno pot, oksigenacija ni zadostna - dodamo kisik, itd.
- Pri vsaki spremembi otrokovega stanja (ali če se med obravnavo slučajno “izgubimo”), pregled ponovimo od začetka in tako zagotovimo, da nobena kritična točka ne ostane nerazrešena.

Dihalna pot (A)

Pri govorečih otrocih prosto dihalno pot najhitreje ocenimo z vprašanjem “Kako si?”. Sistematično si lahko pomagamo z metodo “poglej-poslušaj-občuti” (4).

Pregledamo glavo, vrat in usta, opazujemo gibanje prsnega koša in abdomna. Pri otrocih mlajših od 6 mesecev ne pozabimo pregledati tudi nosu, saj prednostno dihajo preko le-tega. Otroci v respiratornem distresu pogosto zavzamejo t.i. “sniffing” položaj, s katerim poskušajo izboljšati prehodnost zgornjih dihalnih poti. V primeru nezavesti je dihalna pot ogrožena zaradi zapadanja jezika navzdol in posledične obstrukcije (1, 4, 5).

Poslušamo dihalne šume in govor. Pozorni smo na nenormalne fenomene kot so stridor, grgranje, hripavost in smrčanje, ki kažejo na ogroženo dihalno pot (1, 4, 5).

Čutimo pretok zraka pred usti in nosom. Dihalni gibi prsnega koša in trebuha ne zagotavljajo nujno prehodne dihalne poti in so lahko prisotni tudi ob pomembni obstrukciji, vendar v tem primeru zrak ne vstopa (učinkovito) v dihala (1, 4, 5).

Ukrepi za zagotavljanje odprte dihalne poti (1, 4, 5):

- odstranitev tujkov, nežna aspiracija tekočin (bruhanje, kri, sluz, itd.), ne pozabimo na nos.
- izvajanje manevrov za sprostitev dihalnih poti: zvrčanje glave - dvig brade ali trojni manever. Pri otrocih zvrčanje glave prilagodimo starosti: za dojenčka je dovolj nevtralni položaj, za večjega nekoliko bolj v ekstenziji. Izogibamo se hiperekstenzije, saj povzroča obstrukcijo! Prav tako moramo upoštevati, da je ustno dno mehko in lahko s pritiskom nanj povzročimo obstrukcijo.
- Uporaba supraglotičnih pripomočkov
- Orotrahealna intubacija
- Krikotomija
- Varovanje vratne hrbtenice ob sumu na poškodbo.

Oskrba dihalne poti pri otrocih je natančneje opisana v drugem prispevku tega zbornika.

Dihanje (B)

Za normalno respiratorno funkcijo je potrebno zagotoviti primeren pretok zraka v in iz pljuč ter zadostno izmenjavo kisika in CO₂ preko alveolo-kapilarne membrane (1, 4, 5).

Ko smo zagotovili odprto dihalno pot, ocenimo dihanje. Ocenimo (4):

- Frekvenco dihanja (**R**espiratory rate)
- Dihalno delo (**W**ork of breathing)
- Dihalni volumen (**T**idal volume)
- Oksigenacijo (**O**xxygenation)

Elemente si lahko zapomnimo po začetnicah angleških izrazov, ki sestavljajo kratico RWTO.

Na **frekvenco dihanja** vplivajo različni dejavniki, tudi vročina ali agitacija, kar je potrebno upoštevati pri oceni. Nenormalno dihanje je lahko redno ali neredno, prehitro (tahipneja), prepočasno (bradipneja) ali odsotno (apneja). Normalizacija pred tem visoke frekvence dihanja je pri akutno bolnem otroku lahko znak izčrpanosti, kar je slab znak (1, 4, 5).

Povečano **dihalno delo** se kaže z ugrezanjem prsnega koša (med rebri, pod rebri, prsnica, jugulum), kimanjem z glavo in plapolanjem nosnih kril. Pomen ugrezavanja prsnega koša se spreminja s starostjo. Zaradi vse manjše compliance prsnega koša je pri otrocih nad 5 let ugrezavanje znak hude respiratorne prizadetosti. Dihalno delo je lahko povezano z nenormalnimi dihalnimi šumi. Bifazni ali ekspiratorni stridor lahko predstavlja obstrukcijo traheje. Piskanje predstavlja obstrukcijo na nivoju malih dihalnih poti spodnjih dihal. Stokanje najpogosteje slišimo pri novorojenčkih in malih otrocih. Gre za izdih ob delno zaprtem glotisu kot poskus ustvarjanja PEEP-a za ohranitev funkcionalne rezidualne kapacitete in preprečevanje atelektaze alveolov. Je znak pomembne prizadetosti (1, 4, 5).

Stopnja povečanega dihalnega dela je v splošnem sorazmerna z respiratorno prizadetostjo. Izjeme so npr. živčno-mišične bolezni, centralna depresija dihalnega centra in izčrpanost (dekompenzacija respiratorne odpovedi) (1, 4, 5).

Normalne vrednosti **dihalnega volumna** v mirovanju ostajajo vse življenje enake, okoli 7 ml/kg idealne telesne teže. Klinično dihalni volumen ocenimo s pomočjo vidnega in/ali tipnega dvigovanja prsnega koša, simetričnost dvigovanja prsnega koša in avskultacijo. Tih in nepomičen prsni koš ni dober znak (1, 4, 5).

Klinični znak slabe **oksigenacije** je centralna cianoza. Danes ne čakamo na pojav cianoze za postavitev suma na hipoksemijo, temveč pravočasno uporabimo pulzni oksimeter. Poznati moramo omejitve metode in vrednosti interpretirati tudi glede na koncentracijo dodanega kisika. SpO₂ 95 % na sobnem zraku pomeni respiratorno stabilnega otroka, na 60 % dodatku kisika pa resno bolnega (1,4,5).

Respiratorno odpoved spremlja tahikardija, ki z napredovanjem lahko preide v bradikardijo. Napredovanje respiratorne odpovedi nakazuje tudi spremenjena zavest, preko agitacije do zaspčnosti in v končni fazi nezavesti (1, 4, 5).

Ukrepi za izboljšanje oksigenacije in ventilacije pri primarnem pregledu (1, 4, 5):

- Dodajanje kisika: najprej FiO₂ 100 % preko OHIO-maske, nato titriramo do normalnih vrednosti SpO₂ (94-98 %). Kisik dodajamo na način, ki ga otrok dobro tolerira in je primeren za težo bolezn: maska, binazalni kateter, "blow-by" metoda (kisik iz cevi spuščamo v okolico otrokovih ust in nosu, primerna za blaga respiratorna poslabšanja). Izbrati moramo ustrezno velikost pripomočkov.
- Predihavanje z masko in balonom: kadar kljub sproščeni dihalni poti dihanje ostaja nezadostno, ga moramo podpreti. Najlažje to storimo s predihovanjem z masko in balonom. Ventiliramo z ustrezno frekvenco in volumnom (6-8 ml/kg idealne telesne teže). Izogibamo se hipo- in hiperventilaciji. Spremljamo dvigovanje prsnega koša, SpO₂ in etCO₂. Otrok v dovolj hudi respiratorni odpovedi se bo prepustil predihovanju. Če se upira, navadno ventilacije ne potrebuje in mu namestimo samo masko s kisikom.
- Razrešitev tenzijskega pnevmotoraksa z igelno torakocentezo (več v prispevku "Bolezni plavre", Zbornik Šole urgentne medicine 2018, 1. letnik, 2. cikel)
- Hitra sekvenčna intubacija (RSI) je zahteven postopek, zato ga navadno izvedemo po zaključenem primarnem pregledu. Pred tem se lahko poslužimo neinvazivne ventilacije (NIV). Prednost mehanske ventilacije je v zagotavljanju PEEP-a, ki preprečuje atelektazo alveolov in izboljša izmenjavo plinov. Več o endotrahealni intubaciji otrok je napisano v drugem prispevku tega zbornika.

Cirkulacija (C)

Odpoved srčno-žilnega sistema imenujemo šok. Gre za stanje, kjer dostava kisika in hranil ne doseže metabolnih potreb tkiv. Šok je natančneje opisan v prispevku "Pristop: Šok" Zbornik Šole urgentne medicine 2018, 1. letnik, 2. cikel.

Kompenziran šok predstavlja zgodnjo fazo pred pojavom hipotenzije, ko so aktivirani kompenzatorni mehanizmi, ki poskušajo ohraniti normalno perfuzijo tkiv. Prisotna je tahikardija, slaba periferna prekrvavljenost (hladne, marmorirane okončine, podaljšan krvni povratek), šibki periferni pulzi, manjše diureze (4).

Dekompenziran šok spremlja hipotenzija, prisotni so znaki nezadostne perfuzije srca in možganov, kar se kaže z motnjo zavesti in šibkimi centralnimi pulzi (4).

Cilj oskrbe je preprečiti nastanek dekompenziranega šoka, ki pogosto vodi v ireverzibilni šok in smrt (4).

Pri otroku ocenimo (5P) (4):

- Frekvenco pulza
- Periferno perfuzijo
- Polnjenost pulza
- Preload
- Krvni tlak (pritisk)
- Dodatno: EKG, UZ srca

Samo en patološki znak še ne potrdi šoka, potrebno jih je interpretirati skupaj (4).

Frekvenca pulza: kadar zvišana srčna frekvenca ob hipoksiji, hiperkapniji ali hipovolemiji ne uspe zagotoviti zadostne tkivne perfuzije in s tem oksigenacije, hipoksija in acidoza privedeta do bradikardije in kmalu do srčnega zastoja (1, 4, 5).

Periferno perfuzijo ocenjujemo s krvnim povratkom (presternalno, jagodica prsta) in barvo kože, ki je lahko bleda, marmorirana, cianotična. Normalna vrednost krvnega povratka je 2 sekundi ali manj (1, 4, 5).

S **polnjenostjo pulza** ocenjujemo utripni volumen srca. Uporabna je primerjava med polnjenostjo perifernih in centralnih pulzov. Slaba polnjenost centralnih pulzov je slab znak, ki kaže na bližajoč se srčni zastoj (1, 4, 5).

Ocena **preloada** nam služi za razlikovanje kardiogenega šoka od ostalih vrst. Povečan preload se kaže kot tekočinska preobremenitev s povečanimi jetri, polnimi jugularnimi venami in zastojem nad pljuči z inspiratornimi poki (1, 4, 5).

Krvni tlak je lahko normalen kljub prisotnemu šoku (kompenziran šok). Hipotenzija je znak dekompenzacije in jo moramo odločno zdraviti, še bolje pravočasno preprečiti (1, 4, 5).

Ob odpovedi srčno-žilnega sistema je pogosto prisotna kompenzatorna tahipneja. Opazimo lahko tudi manjše diureze in motnje zavesti kot znak hipoperfuzije ledvic in možganov (4).

Ukrepi za preprečevanje dekompenziranega šoka (4, 5):

- Žilni dostop: IV kanal, po dveh neuspešnih poskusih ali 5 min vstavimo IO kanal. Slednji je lahko prva izbira pri srčnem zastoju ali dekompenziranem šoku. Aplikacija tekočin in zdravil po IO mora biti vedno pod pritiskom (brizga, infuzija z manšeto)!
- Odvzem krvi za laboratorijske preiskave (v bolnišničnem okolju): hemogram, DKS, vnetni parametri, elektroliti, glukoza, PAAK, laktat, koagulogram, po potrebi hemokulture. Odvzem iz IO kanala moramo vedno označiti v naročilu, saj lahko koščki kostnine poškodujejo analizatorje!
- Tekočine: dajemo v ustrezno preračunanih bolusih ali infuziji (10 ml/kg telesne teže). Med reanimacijo ne uporabljamo prosto kapajoče infuzije, temveč boluse z uporabo brizge (npr. 50 ml brizga). Lahko uporabimo tudi infuzijo pod pritiskom. Po vsakem bolusu preverimo odziv oz. spremembo stanja, iščemo znake tekočinske preobremenitve. Uporabljamo izotonične, še boljše balansirane kristaloide. Tekočina drugega reda pri otrocih v septičnem šoku so 4,5 ali 5 % humani albumini, ki pa so kontraindicirani pri poškodbah glave. Otok v hemoragičnemu šoku, ki se ni odzval na dva bolusa kristaloidov, čim prej potrebuje krvne pripravke.
- Zaustavljanje vidnih krvavitev
- Konverzija motenj srčnega ritma (tahikardije)
- Uporaba zdravil: odmerke zdravil preračunamo na kg telesne teže. Zdravila praktično vedno redčimo. Tako oblikujemo zadosten volumen zdravila, ki ga lažje natančno odmerjamo in apliciramo. Vsaki aplikaciji zdravila sledi bolus 2-10 ml 0,9 % NaCl, da zagotovimo dostavo zdravila v centralno cirkulacijo. Indikacije za uporabo zdravil so enake kot pri odraslih. V nadaljevanju naštevamo pediatrične odmerke najpogosteje uporabljenih zdravil:
 - Adrenalin: 10 mcg/kg oz. 0,1 ml/kg 1:10.000 raztopine (max 1 mg)
 - Adenozin: 1. odmerek 0,1 mg/kg (max 6 mg), 2. in 3. odmerek 0,3 mg/kg (max 12 - 18 mg)
 - Amjodaron: 5 mg/kg (reanimacija: max 1. odmerek 300 mg, max 2. odmerek 150 mg)
 - Atropin: 20 mcg/kg (bradikardija: max enkratni odmerek 0,5 mg)
 - NaHCO₃: 1 mEq/kg (= 1 mmol/kg = 1 ml/kg 8,4 % raztopine = 2 ml/kg 4,2 % raztopine)
 - Kalcij: 10 % Ca glukonat: 0,5 ml/kg (max 20 ml); Ca klorid: 0,2 ml/kg (max 10 ml)
 - Glukoza: 3 ml/kg 10 % glukoze, 1,5 ml/kg 20 % glukoze

Nevrološki izpad (D)

Funkcija osrednjega živčevja nam da vpogled v fiziološki status otroka, saj je poleg miokarda tisti organski sistem, ki ga kompenzatorni mehanizmi ob respiratorni in/ali cirkulatorni prizadetosti želijo ohraniti intaktnega. Hitri nevrološki pregled opravimo po tem, ko smo začetno oskrbeli ABC ter pred aplikacijo sedativov in relaksantov, saj ga po tem ne bomo mogli opraviti. Ocenimo (1, 4, 5):

- Prisotnost kvantitativne ali kvalitativne motnje zavesti (lestvica GCS ali AVPU)
- Pregled oči: odpiranje oči, reakcije, simetrija in oblika zenic, bulbomotorika
- Kratek nevrološki pregled, s katerim iščemo žariščne nevrološke izpade (motorične, senzorične).
- NEVER EVER FORGET THAT BLOOD(Y) GLUCOSE! Pri vsaki motnji mentalnega statusa moramo izmeriti nivo glukoze v krvi.

Ukrepi (4, 5):

- Prekinitev epileptičnega napada (benzodiazepini)
- Nadomeščanje glukoze ob hipoglikemiji

Dodatni dejavniki (E)

V zadnjem koraku pregleda po ABCDE algoritmu pregledamo celotno telo in vzdržujemo normotermijo. Pri odkrivanju spoštujemo otrokovo dostojanstvo. Opravimo (1, 4, 5):

- Pregled celega telesa z okončinami spredaj in zadaj
- Iščemo kožne spremembe, znake vbodov in poškodb, edeme, itd.
- V primeru suma, opravimo rektalni pregled (melena)
- Izmerimo telesno temperaturo (vročina/podhladitev)
- Pregledamo okolico, iščemo dejavnike, ki bi lahko pojasnili težave
- Pridobimo hetero- anamnezo, lahko si pomagamo z mnemonikom AMPLE (angl. allergy, medication, past history, last meal, environment/exposure)

Ukrepi (4, 5):

- Oskrba ran, imobilizacija
- Vzdržujemo normotermijo

Nadaljnja obravnava

Po primarnem pregledu in izvedenih osnovnih ukrepih za vzdrževanje življenja je smiselno ponoviti ABCDE in se prepričati, da nismo česa spregledali. Ocenimo učinke ukrepov in jih po potrebi prilagodimo. Ob ustreznem odzivu smo pridobili dovolj fiziološke in časovne rezerve, da lahko nadaljujemo s kompleksnejšimi diagnostičnimi in/ali terapevtskimi posegi. Glede na prioritete se odločamo o izvedbi hitrosekvenčne intubacije (RSI), torakocenteze/vstavitve torakalnega drena, elektrokonverzije, laboratorijske in slikovne diagnostike, pridobitve natančnejše hetero- anamneze, izvedemo osredotočen klinični pregled, ipd. (5)

Zaključek

Strukturiran oz. stopenjski pristop s hitro oceno (BBB) ter primarnim pregledom po sistemu ABCDE v le nekaj minutah omogoča prepoznavo kritično bolnega otroka in oceno njegovega stanja ter usmerja naše ukrepe, s katerimi odpravimo najnujnejša življenje ogrožajoča stanja. Usmerja tudi nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje. Ob upoštevanju razvojnih stopenj otroka, uporabi pripomočkov kot je npr. Broselow trak in upoštevanju načel ABCDE-pristopa bo naše ukrepanje hitro in učinkovito, manjši pa bo tudi stres ob soočenju s kritično bolnim otrokom.

Reference

1. Advanced life support group. Advanced paediatric life support. 6th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2015.
2. Grosek Š, Vidmar I, Pavčnik-Arnol M. In: Kržišnik C, ed. Pediatrija. 1st ed. Ljubljana: DZS; 2014: 119-62.
3. Pavčnik M, Grenc Grošelj M. Prepoznavna kritično bolnega otroka. 1st ed. Ljubljana: KOOKIT UKC LJ in Katedra za pediatrijo MF UN LJ; 2016.
4. Van de Vorde P et al. European paediatric advanced life support, ERG guidelines 2021 edition. 1st ed. Niel: European resuscitation council; 2021.
5. Omerović M. Začetni pristop h kritično bolnemu – ABCDE in ostalo. V Prosen G, urednik. Zbornik VI. Šole urgence. 1. izd. El. knjiga. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2018: 23–8.
6. ZD Ljubljana, SIM Center: Barvni pediatrični trak [internet]. c2022 [citirano 2022 Aug 13]. Dosegljivo na: <https://sim-center.si/trgovina/>

Oskrba dihalne poti otrok

Avtor: **Teo Vajdl**¹, dr. med.

1) Internistična prva pomoč, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Katarina Pavšlar**², dr. med.

2) Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

Uvod

Predstavljajte si scenarij. Kličejo vas na teren, da imajo doma 2 leti starega otroka, ki ga ne uspejo zbuditi. Ko prispete, vidite slabo odzivnega dečka, ki diha s frekvenco 8 na minuto, dihalna pot mu zapada, slišite smrčanje. Nastavite oksimeter, ki pokaže saturacijo 70 %. Ostali CDE-ji so v mejah normale. Hitro vam postane jasno, da boste morali oskrbeti dihalno pot.

V tem prispevku bom prikazal kakšne so anatomske in fiziološke posebnosti otroške dihalne poti in mehanike dihanja pri otroku, saj se dobro zavedamo, da otroci niso pomanjšani odrasli.

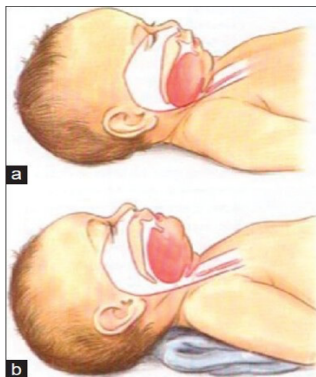
Anatomske posebnosti

Anatomskih posebnosti je precej in se razlikujejo tako starostno kot tudi individualno. Še posebej izražene so pri otrocih s kraniofacialnimi abnormalnostmi (1).

Velikost glave

Velikost glave in zatilja je pri otrocih proporcionalno večja glede na ostale dele telesa. Vpliv tega se odraža v položaju vratu in s tem dihalne poti v ležečem položaju. Glavo je potrebno postaviti v nevtralen položaj. Pri otrocih do 2. leta starosti to dosežemo s podlogo pod rameni, pri starejših otrocih pa ima večji pomen »sniffing«² položaj, ki ga dosežemo z ekstenzijo vratu in/ali podlogo pod glavo (2) (slika 1, slika 5).

Slika 1: Prikaz vpliva velikega zatilja na položaj glave in dihalno pot (8).



Velikost jezika

Jezik je pri dojenčkih in mlajših otrocih, podobno kot glava, relativno večji glede na velikost ustne votline. V kombinaciji s povečano žrelnico in nebnicami tako zmanjša prostor v ustni votlini, s čimer lahko ovira ventilacijo z masko, laringoskopijo ter intubacijo (2).

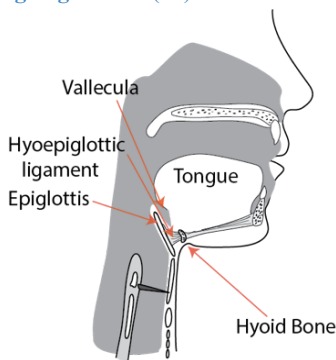
Višje položeno grlo

Otroško grlo je položeno višje kot pri odraslih. Nahaja se v višini vretenc C3-C4, za razliko od višine grla odraslih, ki je v višini C4-C5. Zaradi tega je kot od ust do sapnika manjši, kar posledično oteži laringoskopski prikaz vhoda v grlo (2).

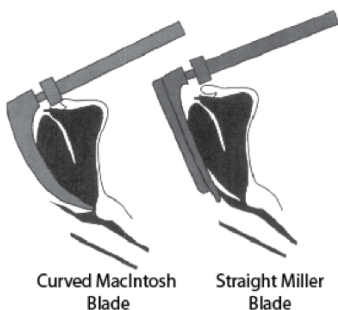
Šibek hipoepiglotični ligament

Hipoepiglotični ligament povezuje hioidno kost s sprednjo steno epiglotisa v žepku imenovanem valekula (slika 2). S pritiskom na omenjen ligament s konico laringoskopske žlice dvignemo epiglotis in si prikažemo vhod v grlo. Zaradi šibkejšega ligamenta pri otrocih z ukrivljeno žlico včasih tega ne uspemo. V teh primerih si pomagamo z uporabo ravne žlice, s katero epiglotis dvignemo neposredno (slika 3).

Slika 2: Potek hipoepiglotičnega ligamenta (17):



Slika 3: Prikaz položaja ravne in ukrivljene laringoskopske žlice (18).



Velik poklopec

Epiglotis je dolg, ozek in v obliki črke omega. Tako lahko prekriva vhod v grlo in onemogoča prikaz glasilk. Skupaj z višje položenim grlom in veliko glavo, položaj »sniffing« nima velikega pomena pri otrocih pred 2. letom starosti. Boljši prikaz vhoda v grlo dosežemo s pravilnim položajem glave in uporabo ravne Millerjeve žlice, s katero neposredno dvignemo epiglotis (2, 3) (slika 3). Spremenjen je tudi položaj glasilk, anteriorni del leži bolj kavdalno, posteriorni del pa bolj kranialno. To lahko vpliva na težjo vstavljanje tubusa skozi glasilke (7).

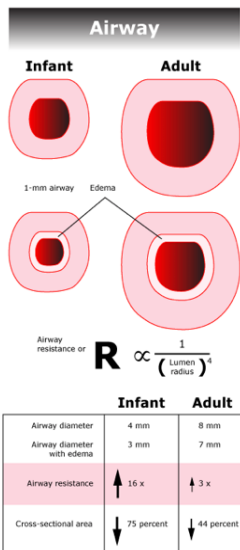
Kratek in ozek sapnik

Traheja tako kot ostali deli telesa raste s časom in meri od 5 cm pri dojenčkih ter do 12 cm pri odraslih. Zaradi kratke traheje pri otrocih lahko tubus hitro potisnemo pregloboko (4). Vpliv kratkega sapnika se kaže tudi že pri manjših premikih glave in vratu (fleksija in ekstenzija). Posledično se lahko konica tubusa premika od 1-2 cm kranio-kavdalno, kar lahko vodi do enostranske intubacije ali ekstubacije (4). Razmerje med uporom in premerom je obratno sorazmerno in odvisno od četrte potence premera lumna, zaradi česar je otroška dihalna pot bistveno bolj podvržena zožitvam (slika 4). To je zlasti pomembno ob prebolevanju okužb zgornjih dihal, prisotnosti tujkov ter za nastanek morebitnih post-intubacijskih stenoz, saj lahko že manjše spremembe v lumnu traheje močno povečajo upornost (3, 5).

Ožina dihalne poti

Prvotna opažanja na kadaverskih študijah so nakazovala, da je najožji del otroške dihalne poti v subglotičnem predelu. V novejših raziskavah so s pomočjo bronhoskopskih in magnetnoresonančnih slik ugotovili, da je predel glasilk anatomsko ožji (6). Funkcionalno se je sicer izkazalo, da je tkivo v subglotičnem predelu in prisotnost krikoidnega hrustanca, ki ga omejuje, precej toga struktura. V praksi to občutimo pri endotrahealni intubaciji, kjer tubus zlahka potisnemo preko podajnih glasilk, ustavi pa se v predelu krikoidnega obroča. V primeru težjega prehoda tubusa preko glasilk je potrebno ponovno oceniti velikost (3). Krikoidni obroč je pri mlajših otrocih tudi bolj elipsoidne oblike in z leti postaja vse bolj okrogel. Zaradi takšne oblike se lahko v tem predelu zagostijo tujki. Elipsoidna oblika vpliva tudi na tesnjenje tubusa, zlasti tubusa brez mešička. To lahko vodi do puščanja zraka med ventilacijo, kar ovira minutno ventilacijo in zagotavljanje PEEP-a (7).

Slika 4: Prikaz vpliva ožje dihalne poti na upornost, pri odraslih in otrocih (2).



Fiziološke posebnosti

Fiziologija otroškega telesa je bistveno drugačna od odraslega. Posebnosti le-te se odražajo že v normalnih pogojih, dodatno pa se izrazijo v bolezenskem obdobju.

Otrok ima pospešen metabolizem v primerjavi z odraslim. Kaže se s povečano porabo kisika in večjo produkcijo ogljikovega dioksida. To pri zdravem otroku pomeni večjo bazalno frekvenco dihanja, ki variira glede na hitrost metabolizma (8). Ob prebolevanju okužbe s povišano telesno temperaturo se metabolizem še poveča in s tem tudi poraba kisika. Posledica tega je krajši čas do desaturacije pri oskrbi dihalne poti (apneje v fazi endotrahealne intubacije).

Otroški dihalni volumni so relativno stalni (6-8 ml/kg). Ob povečanih potrebah se minutna ventilacija poveča s frekvenco dihanja. Tega mišična struktura v prsnem košu zaradi malo na napor občutljivih mišičnih vlaken ne zdrži dolgo. Klinično bo otrok povečano dihalno delo kazal z uporabo pomožne dihalne miškulature in tahipnejo, kar nakazuje na dihalni distres.

Novorojenčki in dojenčki imajo manj razvit dihalni center in se na zaporo dihalne poti odzovejo paradokсно - nižja saturacija bo sprva izzvala hiperventilacijo, ki ji nato sledi apneja z bradikardijo (5).

Nižja je funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC), to je volumen, ki ostane v pljučih ob normalnem izdihu. Tako je manjša zaloga intrapulmonalnega kisika. Posledično so otroci bolj nagnjeni k desaturaciji v hipoventilatornem in apnoičnem obdobju tekom intubacije. Zato je pri oskrbi dihalne poti pri otrocih ključna dobra preoksigenacija, po potrebi tudi predihavanje z obrazno masko. Vse večji pomen ima tudi apnoistična oksigenacija preko binazalnega katetra (23).

Poleg naštetega je pri otrocih povečan tudi tonus parasimpatičnega živčevja. Tonus se lahko ob manipulaciji z laringoskopom in aspiracijskim katetrom še poveča, kar lahko vodi v hudo bradikardijo in hipotenzijo. Spodnja stena epiglotisa je oživčena preko vej n. vagusa, ki vsebujejo parasimpatično nitje. Tako se lahko pri uporabi ravne Millerjeve žlice, ko dvignemo epiglotis (slika 3) sproži vagalni refleks. Za razliko od slednje, pri uporabi ukrivljene Macintosh žlice vzdražimo sprednjo steno epiglotisa in valemulo, ki je inervirana preko glosofaringelnega živca, ki parasimpatičnega nitja nima (9). Pri mlajših otrocih je tako možna premedikacija z atropinom, ki pa se rutinsko ne priporoča.

Vzpostavitev dihalne poti

Pred vzpostavitvijo dihalne poti pri otroku je potrebno, v kolikor čas in okoliščine dopuščajo, sprva oceniti stanje dihalne poti, saj želimo vnaprej predvideti, kakšna bo težavnost vzpostavitve le-te. Pri tem smo pozorni na omenjene anatomske in fiziološke posebnosti.

Pri odraslih se ponekod uporabljajo LEMON pristop, s katerim lahko hitro ocenimo težavost laringoskopije ter MOANS pristop, s katerim ocenimo težavnost predihavanja z obrazno masko, pristop RODS za težavno vzpostavitev supraglotičnih pripomočkov in SHORT pristop za težavno kirurško dihalno pot (slika 5). Pri otrocih naštetih pristopi sicer niso raziskani, kljub temu pa si lahko z zgoraj naštetimi mnemoniki lažje zapomnimo, na kaj moramo biti pozorni. Najpomembnejše pri vzpostavitvi dihalne poti pri otroku je vnaprej predvideti težavnost ter imeti pripravljen načrt B in nato C.

Slika 5: Prikaz mnemonikov za hitro oceno težavnosti vzpostavitve dihalne poti (22).

Airway Assessment

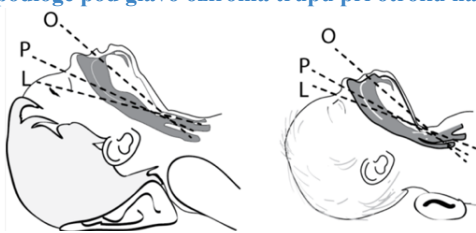
- **MOANS** (Mask)
 - **M**: mask seal
 - **O**: obstruction / obesity
 - **A**: age (>55)
 - **N**: no teeth
 - **S**: stiff lungs or c-spine
- **RODS** (SGA/LMA)
 - **R**: restricted mouth
 - **O**: obstruction
 - **D**: disrupted or distorted
 - **S**: stiff lungs or c-spine
- **LEMON** (Intubation)
 - **L**: look
 - **E**: evaluate 3-3-2
 - **M**: mallampati
 - **O**: obstruction / obesity
 - **N**: neck
- **SHORT** (Surgical Airway)
 - **S**: surgery
 - **H**: haematoma
 - **O**: obesity
 - **R**: radiation
 - **T**: tumor

13

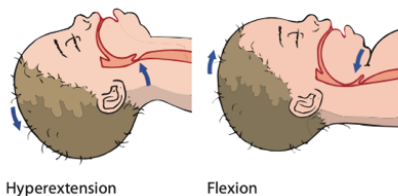
Odprtje dihalne poti in predihavanje z obrazno masko

Dihalno pot lahko odpremo z zvrčanjem glave, dvigom brade in s trojnim manevrom (slika 8, slika 9). Pri zvrčanju glave smo pozorni na zatilje. Pri otrocih do drugega leta starosti se priporoča nevtralni položaj oziroma dvig ramen (slika 6). Starejši kot je otrok, večji je pomen ekstenzije vratu in podloge pod glavo. Pazljivi smo na hiperekstenzijo, saj lahko le-ta, tako kot prevelika fleksija, vodi do zaprtja dihalne poti (slika 7).

Slika 6: Prikaz vpliva podloge pod glavo oziroma trupu pri otroku na osi dihalne poti (19)



Slika 7: Prikaz vpliva hiperekstenzije in fleksije vratu na dihalno pot (11).



Pri uporabi trojnega manevra moramo biti pozorni, da ne izvajamo pritiska na mehka tkiva, saj lahko tako dodatno oviramo dihalno pot.

Pri predihavanju z obrazno masko je potrebno izbrati pravilno velikost maske, da zadovoljivo tesni okoli ust in nosu, hkrati pa ne pritiska na oči. Zaradi velikosti jezika obstaja večja verjetnost, da ta zapade, zlasti ob izgubi mišičnega tonusa zaradi ožanja zavesti ob indukciji v anestezijo. Temu se izognemo tako, da pravilno sprostimo dihalno pot, kar včasih zahteva delo dveh oseb hkrati. Prva oseba drži trojni manever, medtem ko druga predihava z dihalnim balonom. Eno izmed oseb lahko nadomesti tudi uporaba orofaringealnega tubusa. V primeru zapadanja mehkih tkiv v ustni votlini si lahko pomagamo z uporabo CPAP (10-15 cm H₂O). Pri tem moramo biti pazljivi, saj lahko preveliki tlaki napihnejo želodec, kar posledično ovira gibanje diafragme in tako otežuje ventilacijo (3).

Prilagojena mora biti tudi izbira dihalnega balona, glede na velikost in posledično volumen.

Slika 8: Prikaz zvrčanja glave in dviga brade za sprostitev dihalne poti (11).



Orofaringealni in nazofaringealni pripomoček

Z orofaringealnim tubusom želimo preprečiti zapadanje mehkih tkiv in zagotoviti prost pretok zraka v pljuča. Ključna je pravilna izbira velikosti tubusa. Premajhen tubus ne bo služil namenu, medtem ko lahko prevelik tubus poškoduje dihalno pot ali pa potisne epiglotis globlje in z njim zapre vhod v grlo. Velikost ocenimo tako, da širši del postavimo na mesto sekalcev, ožji del pa naj sega do angulusa mandibule (slika 9). Osebe z ohranjenim požiralnim refleksom orofaringealnega pripomočka ne bodo prenašale, zato ga na silo ne vstavljamo.

Nazofaringealni pripomoček je pogosto bolje toleriran. Za pravilno izbiro dolžine ocenimo razdaljo med konico nosu in ušesnim tragusom. Za širino pa lahko ocenimo glede na velikost nosne odprtine oziroma kot merilo uporabimo otrokov mezinček. Pri vstavitvi je potrebno pripomoček dobro navlažiti. Kontraindiciran je pri suspektni poškodbi lobanjske baze (10).

Slika 9: Prikaz pravilne ocene velikosti orofaringealnega pripomočka (11).



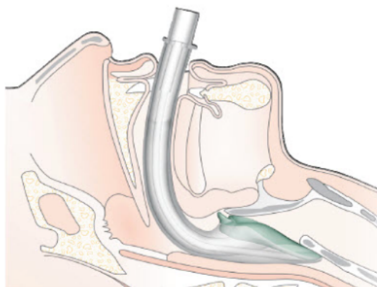
Supraglotični pripomočki

Supraglotični pripomočki so pogosto uporabljeni pri otrocih. Pri nas je večinoma na voljo i-gel. Na voljo je več različnih velikosti, ki se razlikujejo glede na težo otroka. Na embalaži i-gela je označen razpon kilogramov. Če je teža neznan, si lahko pomagamo s formulo $teža = (leta + 4) \times 2$. I-gel je sestavljen iz upogljivega materiala s termoplastičnim elastomernim gelom na širšem delu, ki služi namesto cuffa. Ta del se na telesni temperaturi preoblikuje in prilagodi anatomiji vhoda v grlo. Vsi razen najmanjšega (size 1) imajo poleg glavne odprtine tudi manjšo odprtino, ki je namenjena želodčni cevki. Pravilno velikost in namestitev na koncu ocenimo klinično. Poslušamo dihanje obojestransko in nad želodcem, ter smo pozorni na morebitno puščanje zraka ob predihavanju s pozitivnimi tlaki.

Prednost supraglotičnih pripomočkov (i-gel) je hitra in uspešna vstavitvev tudi pri manj izkušenih izvajalcih, ter krajša učna krivulja kakor pri endotrahealni intubaciji. Slabost uporabe pa je lahko slabo tesnjenje, do katerega pride bodisi zaradi izbire napačne velikosti, ali zaradi neugodne anatomije dihalne poti. Pri manipulaciji pacienta se lahko kljub fiksaciji hitro premaknejo, kar še dodatno poslabša tesnjenje. Zavedati se moramo, da te oblike pripomočkov niso dokončna oskrba dihalne poti, saj lahko še vedno pride do aspiracije želodčne vsebine (slika 10).

Supraglotični pripomočki imajo pomembno mesto v smernicah za težko vzpostavitev dihalne poti (Difficult Airway Society) (slika 14, 15, 16).

Slika 10: Položaj supraglotičnega pripomočka (i-gel) v dihalni poti (20).



Endotrahealna intubacija

Endotrahealna intubacija predstavlja zlati standard oskrbe dihalne poti. Za uspešno izvedbo posega je potrebno upoštevati prej opisane anatomske in fiziološke posebnosti otroka. Ključno je tudi predvideti težko intubacijo in se nanjo ustrezno pripraviti. Pri kritično bolnem oziroma poškodovanem otroku želimo dihalno pot vzpostaviti kar se da hitro, učinkovito in varno. Uporabljamo lahko različne laringoskopske žlice. Raziskave, kjer so preučevali uporabo različnih laringoskopskih žlic (Macintosh, Miller, McCoy) pri otrocih do 4. leta starosti ter med 2. in 6. letom starosti, so pokazale, da je prikaz vhoda v grlo boljši pri uporabi Millerjeve žlice. Kljub temu pa čas in uspešnost ter hemodinamske razlike v skupinah, kjer so uporabljali različne laringoskopske žlice niso bile statistično pomembne (11, 12). European Paediatric Advance Life support (EPALS) priporoča uporabo žlice, katere je uporabnik vajen (10). Pri izbiri velikosti si lahko pomagamo z otrokovo starostjo, z razdaljo med ustnim kotom in tiroidnim hrustancem (10) ali z razdaljo od sekalcev do angulusa mandibule (slika 11). Kadar nismo prepričani o pravi velikosti, se je bolje odločiti za večjo. Vse večja je tudi dostopnost videolaringoskopov v nujnih ambulantah in na terenu.

Tubez z mešičkom (cuff) ali brez? Glavna prednost uporabe tubusa s cuffom je večja verjetnost izbire pravilne velikosti v prvem poskusu, in s tem je potrebnih manj reintubacij. Ostale prednosti so manjše puščanje zraka pri ventilaciji, s čimer so posledično stabilnejši parametri ventilacije (dihalni volumen, PEEP), manj pa je tudi post-intubacijskih zapletov pri uporabi tubusa z mešičkom glede na nastanek stridorja, bolečin in laringospazma (14).

Pri uporabi tubusa s cuffom je potrebno tlak v mešičku vzdrževati pod 25 cm H₂O v izogib poškodb sapnika.

Pri izbiri velikosti si lahko pomagamo s formulami, ki vključujejo otrokovo starost ali s pomočjo Broselowega traka. Velikost tubusa predstavlja notranjo širino v milimetrih. Če je število let liho število, se izračunana velikost zaokroži navzdol. V primeru 5-letnega otroka dobimo priporočeno velikost 4.75 za tubez z mešičkom, uporabili bi torej velikost 4.5. Najmanjši tubez z mešičkom ima notranji premer 3.0 mm, torej je pri dojenčku oziroma pri novorojenčku potrebno izbrati tubez brez mešička (Tabela 1).

Za oceno globine tubusa lahko uporabimo formulo orotrahealna globina = leta/2 + 12. Globino ocenimo klinično in slikovno ter jo po potrebi popravimo.

Po uspešni endotrahealni intubaciji je potrebno ponovno oceniti klinično stanje otroka. Ponovimo ABCDE pregled. Potrdimo lego tubusa in ga ustrezno fiksiramo. Pri nastavitvi mehanske ventilacije upoštevamo otrokove potrebe glede na njegovo starost in patologijo.

Slika 11: Prikaz ocene velikosti laringoskopske žlice. Enako velja za ukrivljeno Macintosh žlico (19).

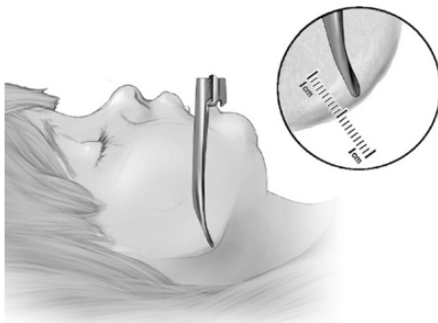


Tabela 1: Izbira velikosti tubusa.

	Tubus z mešičkom	Tubus brez mešička
Nedonošen otrok	Se ne uporablja	Gestacijska starost v tednih/10
Donošen otrok	Večinoma ne uporablja	3.5
Dojenček (do 1 leta)	3.0 - 3.5	3.5 - 4.0
Otrok 1-2 leti	3.5 - 4.0	4.0 - 4.5
Otrok nad 2 leti	Leta/4 + 3,5	Leta/4 + 4

Alternativne možnosti vzpostavitve dihalne poti

Alternativne možnosti vzpostavitve dihalne poti so skrajni konec oskrbe, kadar po večkratnih poskusih ne uspemo endotrahealno intubirati, vstaviti supraglotičnega pripomočka oziroma kadar s predihavanjem z dihalnim balonom, ne uspemo ventilirati (can't intubate, can't ventilate (CICV)).

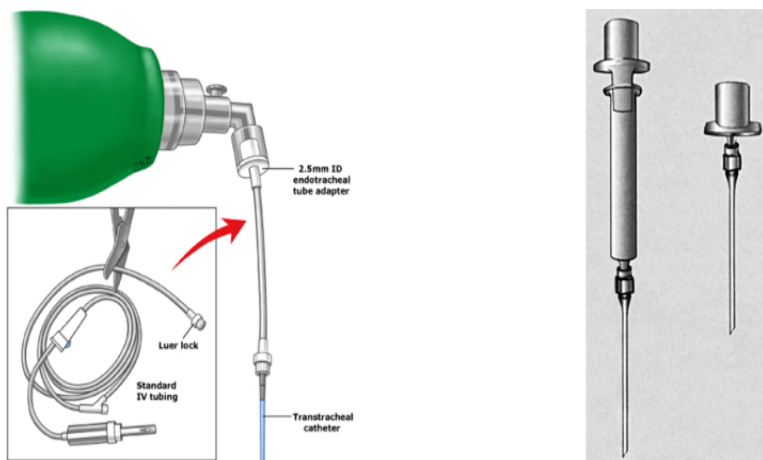
Igelna krikotiroidotomija je metoda, pri kateri z iglo prebodemo krikotiroidno membrano in uvedemo kateter, preko katerega nato ventiliramo bolnika. Iгла je lahko v obliki sestavljenega seta ali pa je večja intravenozna kanila G12, G14 ali manjša, možna pa je tudi uporaba centralnega venskega katetra (5-7 Frenchov za otroke) (10, 15).

Pri **kirurški krikotiroidotomiji** s pomočjo manjšega reza (kadar je membrana jasno tipna) ali večjega reza (kadar ni jasno tipna) odpremo membrano in uvedemo manjši tubus. Temu sledi ventilacija, ki je zaradi majhnega lumna katetra in velikega upora, težavna.

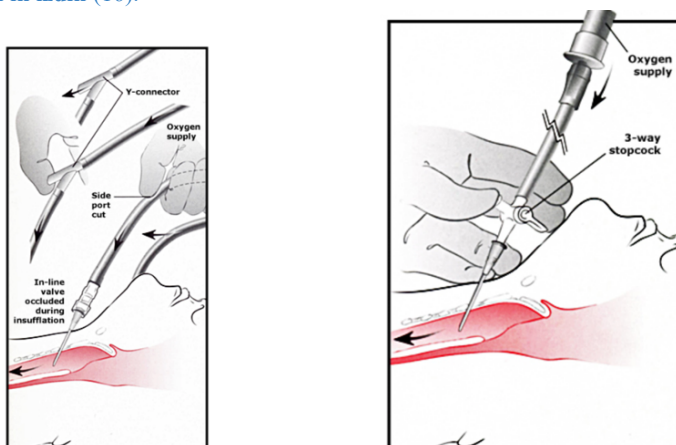
Perkutana transtrahealna ventilacija je način ventilacije, pri kateri se uporablja visoko tlačni sistem za dovajanje kisika, bodisi preko dihalnega balona ali preko cevne sistema za kisik. Za uporabo tega so potrebni improvizirani konektorji, ki to omogočajo (slika 12, slika 13). [58]

postopku so možne številne komplikacije. Barotravma pljuč lahko nastane kot posledica previsoke inspiratorne frekvence in premalo časa za pasivni ekspirij, zlasti kadar je prisotna popolna zapora zgornje dihalne poti. V takem primeru je potrebno vzdrževati nizke frekvence (5-6 vpihov/min) in pustiti dovolj časa za izdih (I:E 1:8, 1:10) (15). Gre za metodo, ki jo uporabimo kot zadnji poskus zagotovitve vsaj minimalne oksigenacije in ventilacije.

Slika 12: Desno: Povezava transtrahealnega katetra z dihalnim balonom preko prerezanega infuzijskega sistema in začetnim delom 2,5 mm tubusa. Levo: Povezava transtrahealnega katetra preko 3 ml brizge in začetnim delom 7,5 mm tubusa ali direktno s 3,0 mm tubusom (16).



Slika 13: Desno: Povezava transtrahealne kanile preko cevke za kisik z Y konektom in z luknjo, ki jo med inspirijem zapremo. Levo: Povezava transtrahealnega tubusa preko trimerznega ventila. S prstom zapiramo in odpiramo prosti krak trimerznega ventila in tako reguliramo vdih in izdih (16).



Uporaba indukcijskih zdravil

Za uspešno endotrahealno intubacijo je potrebna, poleg uporabe ustreznih pripomočkov, tudi izbira ustreznih zdravilnih učinkovin. Pri intubaciji zunaj operacijske dvorane se v večini primerov odločimo za uporabo hitro sekvenčne intubacije (RSI). Tako z vnaprej določenimi odmerki indukcijskih zdravil (analgetik, anestetik, relaksant) hitro dosežemo ustrezne pogoje za intubacijo.

Glede na klinično sliko in stanje otroka (hemodinamska stabilnost, povišan intrakranialni tlak, epileptični in astmatični status) se odločimo o uporabi ustrezne učinkovine.

Fentanil je močan sintetični opioidni agonist. Polni učinek nastopi v 3 do 5 minutah ter traja 10 do 15 minut. V sklopu RSI-ja ga uporabljamo v odmerkih od 1-5 mcg/kg telesne teže. Pri hemodinamsko nestabilnem otroku uporabimo nižje odmerke 1 mcg/kg.

Etomidat je kratkodelujoči sedativ z relativno malo vpliva na krvni tlak. Smiselna uporaba je pri hemodinamsko nestabilnem otroku in pri poškodbah glave. Uporablja se v odmerkih 0,3 mg/kg z učinkom delovanja v 15 do 45 sekundah. Čas trajanju učinka je od 10 do 12 minut. Neželeni učinek etomidata je adrenokortikalna supresija, ki lahko traja do 24 ur, zaradi česar se odsvetuje pri bolnikih s sepsa.

Esketamin je disociativni anestetik in analgetik, ki deluje preko vezave na NMDA receptorje. Za RSI se uporablja v odmerkih 1-2 mg/kg. Učinek nastopi v 45 do 50 sekundah in traja od 10 do 20 minut. Poleg etomidata ima ugoden hemodinamski vpliv. Esketamin povzroči sproščanje kateholaminov pri bolnikih, ki še nimajo izpraznjenih endogenih zalog zaradi osnovnega stanja, kar lahko zviša srčno frekvenco in krvni tlak. To lahko vodi v povišanje intrakranialnega tlaka (ICP) pri bolnikih, ki imajo tlak povišan že pred indukcijo. Pri normotenzivnih in hipotenzivnih bolnikih s poškodbo glave in povišanim ICP-jem uporaba esketamina ni kontraindicirana. Sproščanje kateholaminov je povezano tudi s povečano porabo kisika v srčni mišici in bronhodilatatornim učinkom.

Propofol je lipidotopen GABA-a agonist s sedativnim in amnestičnim delovanjem. Uporabljamo ga v odmerkih 1-3 mg/kg. Učinek nastopi v 15 do 45 sekund in traja od 5 do 10 minut. Povzroča vazodilatacijo in depresijo miokarda, zato je potrebna previdna uporaba pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih. Deluje nevroprotektivno in bronhodilatatorno.

Midazolam je kratkodelujoč benzodiazepin, ki se veže na GABA-a receptor. Deluje sedativno, amnestično in antikonvulzivno. Indukcijski odmerki so 0,2-0,3 mg/kg. Učinek nastopi v 2 do 3 minutah in traja od 30 do 45 minut. Glede na ostale sedative ima daljši čas do učinka. V odvisnosti od odmerka tudi znižuje krvni tlak in deluje kardio-depresorno.

Tiopental je kratkodelujoč barbiturat. Za RSI se uporablja v odmerkih od 3-5 mg/kg. Delovati prične v približno 30 sekundah in deluje od 5 do 10 minut. Poveča izločanje histamina, kar lahko vodi do padca krvnega tlaka, vodi pa lahko tudi do nastanka bronhospazma.

Sukcinilholin je depolarizirajoči mišični relaksant. Deluje kot delni agonist acetilholina in povzroča depolarizacijo mišic, kar se kaže kot fascikulacije. Uporablja se v odmerkih od 1-2 mg/kg. Učinek delovanja je hiter, od 30 do 60 sekund. Čas trajanja učinka je od 4 do 6 minut. Pri otrocih pod 5. letom starosti je ob uporabi sukcinilholina pogostejša bradikardija, tej pa se lahko izognem z uporabo atropina. Zaradi možni neželenih učinkov je absolutno kontraindiciran pri kroničnih

skeletno-mišičnih boleznih (Beckerjeva, Duchenova mišična distrofija), nevromišičnih boleznih (cerebralna paraliza), več kot 48 ur po večjih opeklinah, ob znani maligni hipertermiji, ob »crush« poškodbah z rbdomiolizo ali ob hudi hiperkaliemiji.

Rokuronij je nedepolizirajoč mišični relaksant, ki kot kompetativni antagonist nikotinskih receptorjev, povzroči mišično blokado. V sklopu RSI ga uporabljamo v odmerku 1 mg/kg. To vodi do hitrega učinka v 30 do 60 sekundah. Čas trajanja je od 30 do 40 minut. V primeru zapletov pri intubaciji lahko kot antidot rokuronija uporabimo sugamadeks (24).

Osnovne nastavitve mehanske ventilacije

Po uspešni endotrahealni intubaciji je potrebno otroka ventilirati. Ventilatorji, ki jih imamo na voljo v urgentnih ambulantah in reanimabilih so različni in omogočajo različne načine ventilacije. Za osnovno nastavitve izberemo kontroliran način ventilacije. Možna je volumnsko ali tlačno kontrolirana ventilacija, večinoma imamo na voljo volumnsko kontrolirano obliko. Tukaj nastavimo dihalni volumen 6-8 ml/kg idealne telesne teže in frekvenco dihanja. Frekvenco nato glede na vrednosti EtCO₂ prilagodimo. Če ventilator dopušča, lahko nastavimo še PEEP od 5-8 cm H₂O in razmerje med vdihom in izdihom 1:2. Nadaljne nastavitve nato prilagajamo glede na osnovno patologijo otroka (25).

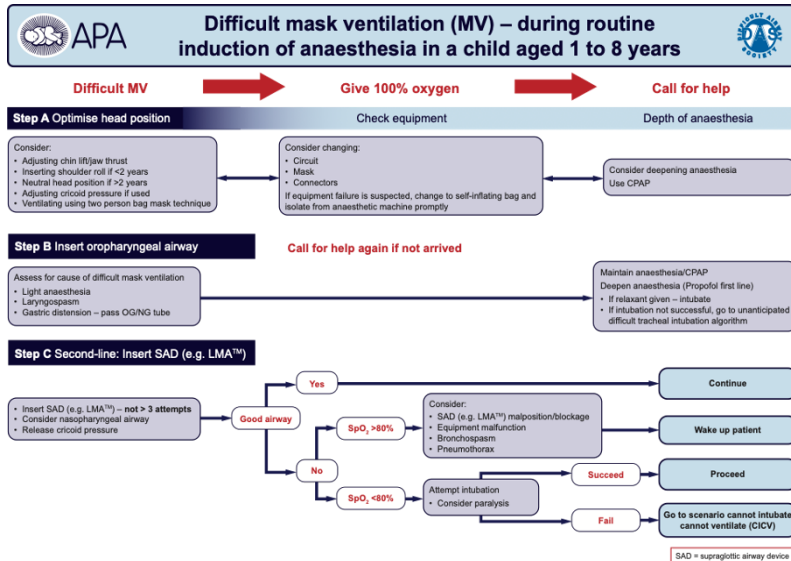
Zaključek

Dihalna pot pri otroku ima določene anatomske in fiziološke posebnosti. Otrokovi starosti in velikosti so prilagojeni tudi pripomočki, ki jih uporabljamo. Za pravilno izbiro velikosti lahko uporabljamo nekatere opisane anatomske mejnike, Broselow trak ali prosto dostopne aplikacije, kot je **Pedihelp**.

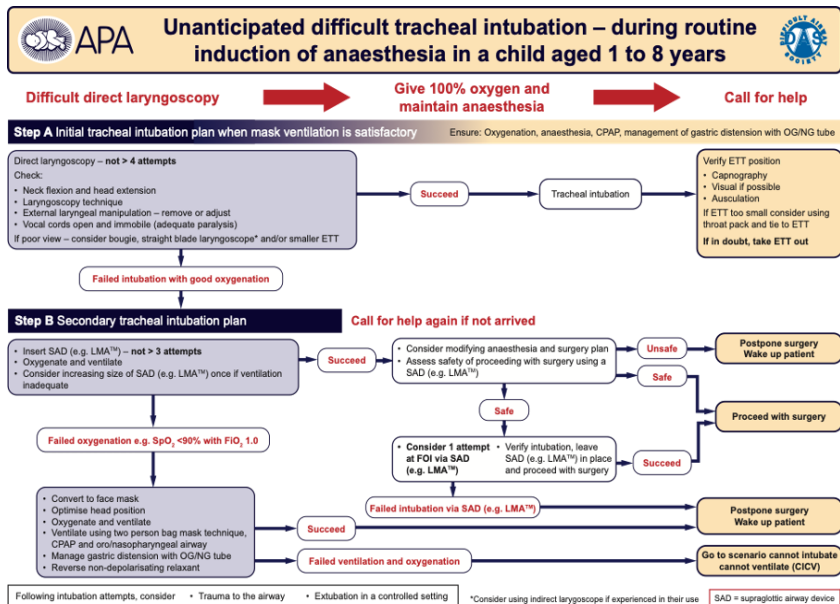
Vrnimo se k scenariju. Pri 2-letnemu otroku smo ugotovili respiratorno insuficienco. Sprostili smo dihalno pot z dvigom ramen in zvrčanjem glave. Vstavili smo orofaringealni pripomoček in pričeli s predihavanjem z dihalnim balonom. Saturacija je nekoliko porasla. Zaradi nezadovoljive ventilacije se odločimo za endotrahealno intubacijo. Ponovno ocenimo dihalno pot in se pripravimo na morebitno težko intubacijo. Pri intubaciji upoštevamo anatomske značilnosti dihalne poti. S pomočjo formul/aplikacije glede na težo izberemo ustrezne velikosti pripomočkov. Pričnemo s protektivno mehansko ventilacijo ob upoštevanju predvidenega dihalnega volumna, frekvence in tlakov. Na koncu ponovimo ABCDE pregled.

Za konec prilagam še Difficult Airway Society (DAS) smernice za oskrbo dihalne poti pri otroku (slika 14, 15, 16).

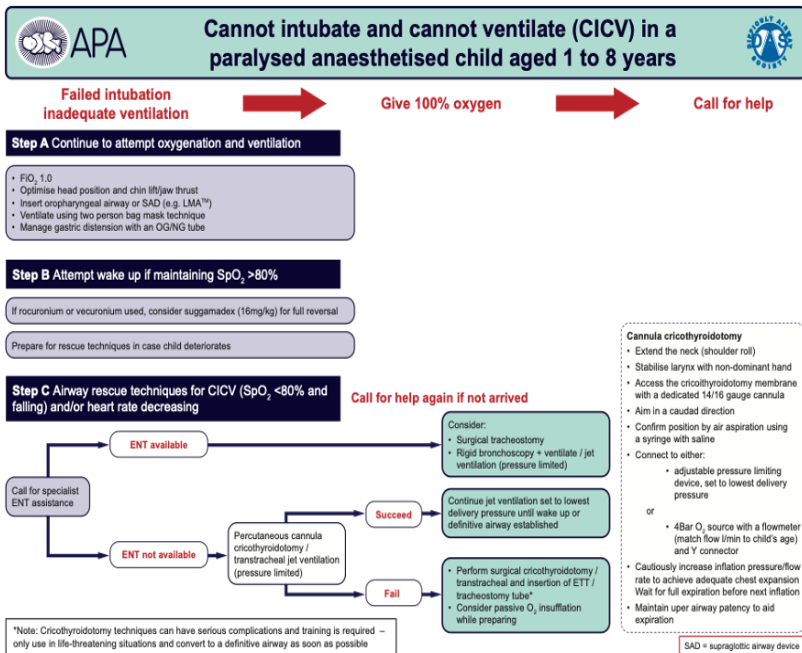
Slika 14: Prikaz načina ukrepanja pri težavni ventilaciji z obrazno masko pri otroku od 1 do 8 leta (21).



Slika 15: Prikaz načina ukrepanja pri nepričakovani težki dihalni poti pri otroku od 1 do 8 leta (21).



Slika 16: Prikaz načina ukrepanja can't intubate can't ventilate (CICV) scenarija pri otroku od 1 do 8 leta (21).



Reference:

1. Boudjenah, B., Adham, A. M. B. , Chinnappa, S. M. , Assaf, O., & Al-Khelaifi, M. (2020). An Approach to the Airway Management in Children with Craniofacial Anomalies. In (Ed.), Special Considerations in Human Airway Management. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.93426>
2. Uptodate: Emergency airway management in children: Unique pediatric considerations. Spletna stran. Pridobljeno dne 20.6.2022. https://www.uptodate.com/contents/emergency-airway-management-in-children-unique-pediatric-considerations?source=history_widget#H4
3. John SD, Swischuk LE. Stridor and upper airway obstruction in infants and children. *Radiographics*. 1992;12(4):625-644. doi:10.1148/radiographics.12.4.1636030.
4. R.J.Holm-Knudsen & L.S.Rasmuss. Paediatric airway management: basic aspects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01794.x.
5. Weiss M, Knirsch W, Kretschmar O, et al. Tracheal tube-tip displacement in children during head-neck movement--a radiological assessment. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):486-491. doi:10.1093/bja/acl014
6. Kržišnik C. et al. *Pedriatrija*. 1. izd. Ljubljana: DZS, založništvo in trgovina, d.d.; 2013. 346-348p.
7. Dalal PG, Murray D, Feng A, Molter D, McAllister J. Upper airway dimensions in children using rigid video-bronchoscopy and a computer software: description of a measurement technique. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(7):645-653. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02533.x.
8. Harless J, Ramaiah R, Bhananker SM. Pediatric airway management. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(1):65-70. doi:10.4103/2229-5151.128015.
9. Patel R, Lenczyk M, Hannallah RS, McGill WA. Age and the onset of desaturation in apnoeic children. *Can J Anaesth*. 1994;41(9):771-774. doi:10.1007/BF03011582.
10. Adewale L. Anatomy and assessment of the pediatric airway. *Paediatr Anaesth*. 2009;19 Suppl 1:1-8. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03012.x
11. European Paediatric Advanced Life Support. Course manual. Van de Voorde P, Biarent D, Rodriguez-Nunez A, et al, eds. ERC guidelines 2015 edition. ERC: 2015.
12. Yadav P, Kundu SB, Bhattacharjee DP. Comparison between Macintosh, Miller and McCoy laryngoscope blade size 2 in paediatric patients - A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth*. 2019;63(1):15-20. doi:10.4103/ija.IJA_307_18.
13. Soltani AE, Maleki A, Espahbodi E, Goudarzi M, Ariana P, Takzare A. Comparison of the Laryngoscopic View using Macintosh and Miller Blades in Children Less than Four Years Old. *J Med Life*. 2020;13(3):431-434. doi:10.25122/jml-2020-0039.
14. Mellick, Larry & Edholm, Thomas & Corbett, Stephen. (2006). Pediatric Laryngoscope Blade Size Selection Using Facial Landmarks. *Pediatric emergency care*. 22. 226-9. 10.1097/01.pec.0000210171.17892.7a.
15. Chambers NA, Ramgolam A, Sommerfield D, et al. Cuffed vs. uncuffed tracheal tubes in children: a randomised controlled trial comparing leak, tidal volume and complications. *Anaesthesia*. 2018;73(2):160-168. doi:10.11y11/anae.14113.
16. Uptodate. Needle cricothyroidotomy with percutaneous transtracheal ventilation. Spletna stran. Pridobljeno dne 20.6.2022. https://www.uptodate.com/contents/needle-cricothyroidotomy-with-percutaneous-transtracheal-ventilation?topicRef=6391&source=see_link#H5
17. Whitten C. The MAC Blade, The Vallecula, and the Hyoepiglottic Ligament. *The Airway Jedi*. Oktober 22, 2018. Pridobljeno Junij 20, 2022.

<https://airwayjedi.com/2018/10/22/the-mac-blade-the-vallecula-and-the-hyoepiglottic-ligament/>

18. Whitten C. Using Straight Laryngoscopy Blades. The Airway Jedi. Januar 5, 2013. Pridobljeno Junij 20, 2022. <https://airwayjedi.com/2013/01/05/using-straight-laryngoscopy-blades/>
19. Whitten C. Avoiding Difficult Intubation Of The Easy Airway. The Airway Jedi. Maj 4, 2016. Pridobljeno Junij 20, 2022. <https://airwayjedi.com/2016/05/04/avoiding-difficult-intubation-of-the-easy-airway/>
20. About i-gel. Intersurgical. Pridobljeno Junij 20, 2022. <https://se.intersurgical.com/info/igel>
21. Difficult Airway Society. 2015. Pridobljeno Junij 20, 2022. <https://das.uk.com/guidelines/downloads.html>
22. Brainard A. (2014) Essential Emergency Airway Care - Airway Preparation (Powerpoint prezentacija). <https://www.slideserve.com/bendek/1-essential-emergency-airway-care-airway-preparation>
23. Vukovic AA, Hanson HR, Murphy SL, Mercurio D, Sheedy CA, Arnold DH. Apneic oxygenation reduces hypoxemia during endotracheal intubation in the pediatric emergency department. Am J Emerg Med. 2019;37(1):27-32. doi:10.1016/j.ajem.2018.04.039
24. Uptodate. Rapid sequence intubation (RSI) outside of the operating room in children: Medication for sedation and paralysis. Spletna stran. Pridobljeno dne 20.6.2022. https://www.uptodate.com/contents/induction-agents-for-rapid-sequence-intubation-in-adults-outside-the-operating-room?search=induction-agents-for-rapid-sequence-intubation-in-adults-outside-the-operating&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
25. Uptodate. Initiating mechanical ventilation in children. Spletna stran. Pridobljeno dne 20.6.2022. https://www.uptodate.com/contents/initiating-mechanical-ventilation-in-children?search=pediatrid%20ventilaciton&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Otrok v dihalni stiski

Avtor: **Milan Božičkovič**¹, dr. med.

1) Urgentni center, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola - Isola

Recenzent: **Luka Camlek**², dr. med.

2) Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Uvod

Dihalna stiska pri otroku je opredeljena kot stanje težkega ali spremenjenega dihanja, do katerega pride zaradi neujemanja metabolnih potrebah organizma za kisikom in dihanja, ob neustrezni oksigenaciji in/ali ventilaciji. Dihalna odpoved pa pomeni stanje, ko je izmenjava plinov v pljučih nezadostna za presnovne potrebe organizma kljub kompenzatornim mehanizmom organizma. Običajno je akutna dihalna odpoved opredeljena s padcem parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi pod 8 kPa (60 mm Hg) (akutna hipoksemija) ali porastom parcialnega tlaka CO₂ nad 6,7 kPa (50 mm Hg) ob hkratnem znižanju pH pod 7,35 (akutna hiperkapnija). Pri otrocih s kronično dihalno odpovedjo, govorimo o akutni dihalni odpovedi pri porastu parcialnega tlaka CO₂ za 2,7 kPa (20 mm Hg) nad njihovo običajno vrednostjo (1, 2, 3, 4).

Otrok je zaradi majhnega premera dihalnih poti, imunološke nezrelosti, hitrejše utrudljivosti dihalnih mišic in nezrelosti dihalnega centra bolj podvržen dihalni stiski. Vzrok dihalni stiski pri otroku so lahko različne bolezni, najpogosteje pa gre za bolezen zgornjih ali spodnjih dihal, ki jo povzroči ali spremlja okužba. Večina okužb dihal je sicer blagih in se same pozdravijo, vendar pa lahko povzročajo tudi hudo dihalno stisko z dihalno odpovedjo in življenje ogrožajoče stanje, ki ga je potrebno pravočasno prepoznati in ustrezno ukrepati. Bolezni dihal so sicer eden izmed najpogostejših vzrokov obiska otrok v urgentnih ambulantah in najpogostejši vzrok za urgentni sprejem v bolnišnico (3, 5). Tudi bolezni izven dihal se lahko kažejo z znaki dihalne stiske, npr. bolezni srca, zastrupitve ali presnovne bolezni (6).

Akutna dihalna odpoved je pri otrocih najpogostejši vzrok za sekundarni zastoj srca. Hipoksija (dihalna odpoved) otroka ubije mnogo hitreje kot šok (odpoved krvnega obtoka) (1, 2, 3, 5, 6).

Epidemiologija

Akutna dihalna stiska otroka je eden najpogostejših vzrokov obiska urgentnih ambulant in po podatkih predstavlja okoli 10 % vseh obiskov in 20 % vseh hospitalizacij (4). Najpogostejši vzroki se razlikujejo glede na otrokovo starost. Vzrok dihalni stiski pri otroku so lahko različne bolezni, najpogosteje pa gre za bolezen zgornjih ali spodnjih dihal, ki jo povzroči ali spremlja okužba (2, 3). Ostala stanja redkeje povzročajo dihalno stisko, a vendar jih moramo poznati in nanje pomisliti, kot možen vzrok otrokovih težav z dihanjem. To so bolezni v okolici pljuč, srčno-žilna obolenja, nevrološka obolenja, metaboli in endokrinološki vzroki, hematološka obolenja in bolezni gastrointestinalnega trakta (2, 3). Možne vzroke prikazuje tabela 1.

Pogostost dihalne stiske pri otrocih je obratno sorazmerna z njihovo starostjo (2). Dojenčki in majhni otroci običajno namreč razvijejo dihalno stisko in dihalno odpoved hitreje kot večji otroci ali

odrasli, saj se od njih razlikujejo v pomembnih imunoloških, anatomskih in fizioloških značilnostih. So bolj nagnjeni k okužbam, za katere imajo odrasli razvito pridobljeno imunost. Zgornje in spodnje dihalne poti so pri majhnih otrocih ožje, kar povzroči hitrejšo obstrukcijo zaradi dihalnih izločkov, otekline ali tujkov. Poleg tega je njihov prsni koš bolj podajen (komplianten), kar se ob dihalnem naporu kaže kot izrazitejšo ugrezanje prsnega koša, hkrati z zmanjšanjem učinkovitosti dihanja. Končni ekspiratorni volumen pljuč se pri majhnem otroku približa zapiralnemu volumnu, kar vodi v kolaps majhnih dihalnih poti, poleg tega pa je pljučno žilje bolj nagnjeno k vazokonstrikciji. Majhni otroci večinoma dihaajo s prepono, njihove dihalne mišice so manj učinkovite, zato se hitreje utrudijo. V prvih mesecih življenja je prisotna nezrelost dihalnih centrov, ki lahko vodi v paradokсно zaviranje dihanja ob hipoksiji. V prvih 4–6 mesecih življenja je še vedno prisoten fetalni hemoglobin, kar povzroča premik disociacijske krivulje hemoglobina v levo, zato imajo dojenčki v tkivih manjši prevzem kisika (višja SpO₂ ob nižjih parcialnih tlakih kisika v krvi) (2, 6).

Prepoznavna in pristop k otroku v dihalni stiski

Otroka v dihalni stiski obravnavamo po sistemu **ABCDE**. To pomeni, da najprej ocenimo otrokovo odzivnost. Če otrok ne kaže znake življenja nadaljujemo s postopki oživljanja. Če je odziven, pa nadaljujemo z ocenjevanjem in ukrepanjem po sistemu **ABCDE**. Na podlagi klinične slike in anamneze določimo stopnjo dihalne stiske in morebitni vzrok za nastanek le te (2, 3, 5). Tekom obravnave je potrebno poskrbeti, da se otrok ne počuti ogroženega, saj strah in jok lahko znatno povečata dihalno delo. Najbolje je, da otrok ostane v položaju, ki mu najbolj odgovarja. Le ta nam lahko pomaga tudi pri lokalizaciji obstrukcije dihalne poti (7). Najprej ocenimo otrokovo dihalno pot (**Airway**) (opazujemo gibanje prsnega koša in trebuha, poslušamo dihalne zvoke, fenomene in občutimo izdihan zrak) in ukrepamo, če je potrebno. Nato se posvetimo oceni dihanja (**Breathing**) (2, 3, 5). Pomembno je, da otroku ob hipoksiji čim prej dodamo kisik. Otrok je lahko agitiran, kar je zgodnji znak hipoksije, medtem ko sta letargija in somnolenca že pozna znaka (7).

Za sistematično oceno dihanja in lažjo zapomljivost se v svetu uporablja več podobnih sistematičnih pristopov: npr pristop **RWTO** (okr. angl. **R**espiratory rate – frekvenca dihanja, **W**ork of breathing – dihalno delo, **T**idal volume – dihalni volumen, **O**xygenation – zasičenost s kisikom), pristop **EEE** (**E**ffort – napor, **E**fficacy – učinkovitost, **E**ffects – učinki), ali drugi pristopi (2, 3, 5, 7).

Frekvenca dihanja (Respiratory rate)

Normalna frekvenca dihanja pri otroku se spreminja s starostjo (tabela 2). Pri posameznem otroku so možna večja odstopanja od splošnih normalnih vrednosti, zato je zelo pomembno spremljanje spremembe frekvence dihanja pri otroku (trend). Zvečano frekvenco dihanja (tahipneja) imajo vznemirjeni otroci ali otroci s povišano telesno temperaturo. Zvečana frekvenca dihanja običajno kaže, da je zaradi respiratorne bolezni potrebna povečana ventilacija. Prisotna je tudi ob metabolni acidozi. Znižana frekvenca dihanja (bradipneja) nas lahko opozarja na depresijo osrednjega živčevja, izčrpanost dihalnih mišic in stanje pred popolno izčrpanostjo, ki vodi v dihalno odpoved in posledični srčni zastoj (2, 3, 5). Pozorni moramo biti tudi na nenormalen vzorec dihanja, ki nam lahko pomaga pri etiološki opredelitvi vzroka dihalne stiske (5).

Dihalno delo (Work of breathing)

Ugreznanje prsnega koša

Poznamo medrebrno, podrebrno, prsnično in nadprsnično ugreznanje prsnega koša. Je znak potrebe po povečanem dihalnem delu. Pri dojenčkih in malčkah se razvije hitreje, ker imajo večjo podajnost prsnega koša. Pri starejših otrocih je znak hudega dihalnega napora, ki lahko hitro preide v dihalni zastoj. Globina ugreznanja prsnega koša je pokazatelj stopnje dihalne stiske. V preterminalni fazi dihalnega zastoja se ugreznanje prsnega koša zaradi izčrpanosti zmanjša (2, 3, 5).

Uporaba pomožnih dihalnih mišic

Pri odraslih lahko mišica obračalka glave opravlja tudi vlogo pomožne dihalne mišice, kadar je potreba po dodatnem mišičnem delu. Pri dojenčkih je njena vloga neučinkovita, kar se kaže kot kimanje z glavo pri vdihu (1, 2, 3). Pri obstrukciji zgornjih dihal imajo vrat iztegnjen («sniffing position»), pri boleznih spodnjih dihalnih poti so večkrat nagnjeni naprej z iztegnjenimi rokami oprtimi na kolena (7).

Dihalni zvočni fenomeni

Zvoki v vdihu (inspiratorni stridor) so znak obstrukcije v področju grla ali sapnika. Ob hudi zapori je lahko stridor prisoten tudi v izdihu, vendar je navadno inspiratorna faza bolj poudarjena. Piski v izdihu in podaljšan izdih nakazujejo zoženje spodnjih dihalnih poti. Glasnost piskanja ni pokazatelj stopnje obstrukcije in lahko popolnoma preneha v preterminalnem stanju pred dihalnim zastojem (kot je npr. tih prsni koš pri astmatskem napadu) (1, 2, 3, 5).

Stokanje

Stokanje nastane zaradi izdiha ob delno zaprtem grlu, saj na ta način otrok poskuša ustvarjati pozitiven tlak v dihalnih poteh ob koncu izdiha in posledično preprečiti sesedanje pljučnih mešičkov. Najpogosteje ga vidimo pri otrocih s pljučnico in pljučnim edemom ter je znak hude dihalne stiske. Prisoten je lahko tudi ob povišanem znotrajlobanskem tlaku ter akutnem abdomnu (1, 2, 3, 5).

Hlastanje za zrakom

Je znak hude hipoksije in je lahko preterminalno stanje, zato je potrebno takojšnje ukrepanje (1, 2, 3, 5).

Iz ocene dihalnega napora lahko sklepamo na stopnjo dihalne stiske, saj je dihalni napor izrazitejši ob hujši dihalni stiski. Obstajajo izjeme, otroci z živčno-mišičnimi boleznimi, ki ne zmorejo povečati dihalnega dela, otroci z depresijo osrednjega živčevja in izčrpani otroci, pri katerih dihalna stiska traja že dlje časa in prav tako ne zmorejo več dihalnega napora (1, 2, 3, 5, 6, 7).

Dihalni volumen (Tidal volume)

Ocenjujemo ga z opazovanjem širjenja prsnega koša ter avskultacijo pljuč (5). Pozorni smo na odsotnost simetričnega širjenja prsnega koša ob vdihu. Pri avskultaciji pljuč smo pozorni na prisotnost piskov, pokov, podaljšanega ekspirija (kaže na obstrukcijo spodnjih dihalnih poti), inspiratornega stridorja (obstrukcija zgornjih dihal) ter plevralnega trenja. Odsotnost ali slabše slišno dihanje nam tudi ukazuje na možne vzroke dihalne stiske (izliv, pnevmotoraks, atelektaza) (2, 3, 7).

Oksigenacija – zasičenost s kisikom (Oxygenation)

Oksigenacijo, oz. učinkovitost dihanja merimo z nasičenostjo hemoglobina s kisikom v arterijski krvi (SpO₂) oz. pulzno oksimetrijo. Normalne vrednosti pri dojenčkih in otrocih so 97- 100 %. Novorojenčki dosežejo SpO₂ vrednost 90 % po približno 10 minutah. Pri otrocih s cianotično srčno napako so SpO₂ vrednosti nižje, in sicer med 75-85 %. Pulzna oksimetrija ni vedno izvedljiva ali natančna. Vrednosti so lahko nemerljive ali napačne pri šokovnih stanjih, hipotermiji in pri SpO₂ < 70 %. Pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom so lahko vrednosti SpO₂ normalne kljub hudi zastrupitvi (2, 3, 5). Merjenje SpO₂ je poleg merjenja frekvence dihanja najpogosteje uporabljena metoda za ocenjevanje dihalne stiske pri otrocih, zato je pomembno, da poznamo stanja pri katerih so vrednosti nezanesljive ali celo nemerljive. O nadaljnjih ukrepih se odločamo glede na klinično stanje otroka (2, 3, 7).

Učinek dihanja na druge organske sisteme

Pri otroku z dihalno stisko vedno ocenjujemo tudi učinek dihanja na druge organske sisteme. Dihalna stiska vpliva na frekvenco srca, barvo kože in motnje zavesti. Hipoksija sprva povzroči tahikardijo. Ko se otrok izčrpa, nastopi bradikardija, ki je preterminalni znak in ob neizboljšanju stanja vodi v dihalni in posledično srčni zastoj (2, 3, 5, 7).

Na koži se huda hipoksija zaradi sproščanja kateholaminov in vazokonstrikcije kaže kot bledica. Ko nastopi centralna cianoza, je to preterminalni znak in otroku grozi dihalna odpoved. Ob cianozni je SpO₂ navadno pod 70 %. Če ima otrok anemijo, bo lahko cianoza odsotna kljub hudi hipoksiji. Ob cianotičnih srčnih napakah so otroci ves čas cianotični, čeprav je njihova oskrba tkiv s kisikom zadostna. Pri takih dodatkih kisika ne bo zvišal SpO₂ (1, 2, 3, 5).

Otroci s hipoksijo so sprva vznemirjeni in zmedeni, nato pa postanejo vse bolj zaspani, slabše odzivni in nazadnje izgubijo zavest. Včasih spremembe zavesti niso tako jasne, to še posebej velja za dojenčke. Starši povedo, da otroci niso takšnega obnašanja kot ponavadi. Pomembno je, da z otrokom vzpostavimo očesni kontakt, ocenimo odzivanje na govor ter bolečinski dražljaj (2, 3).

Ukrepi

Sočasno z ugotavljanjem vzroka za dihalno stisko potekajo ukrepi, s katerimi želimo preprečiti slabšanje stanja ter dihalno odpoved. Anamneza in klinični pregled nas bosta usmerila v nadaljnje ukrepanje. Anamnestično je pomembno, da vprašamo (3, 8, 9, 10):

1. O sedANJI anamnezi: ali se je dihalna stiska pričela nenadoma (anafilaksija, epiglotitis, aspiracija tujka ...) ali postopoma s predhodnimi simptomi (krup, pljučnica, bronhilitis, retrofaringealni absces, astma ...). Ali so prisotni spremljajoči simptomi (kašelji, izcedek iz nosu, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, bolečine v žrelu, slab apetit,

spremembe na koži ...)? Bolečina v trebuhu je lahko posledica kirurškega dogajanja (npr. apendicitisa, zapore črevesja), draženja prepone (zaradi npr. pljučnice ali plevralnega izliva) ali metabolnega dogajanja (kot je diabetična ketoacidoza). Ali obstaja možnost poškodbe (hematoraks, pnevmotoraks, udarnina pljuč ...)? Stik z alergeni (poslabšanje astme, anafilaksija) ali toksini (zastrupitev)?

2. O predhodnih obolenjih: ali ima otrok od prej kakšno znano bolezen (astma, živčno-mišično obolenje, sladkorno bolezen, znane alergije, cistično fibrozo ...). Ali je bil že kdaj prej hospitaliziran zaradi dihalne stiske?
3. O boleznih v družini (živčno-mišična obolenja, cistična fibroza, astma, alergije ...).
4. O epidemiološki anamnezi: ali kdo od bližnjih socialnih stikov preboleva ali je preboleval infekcijsko obolenje?
5. O cepljenih: ali je otrok redno cepljen? Povprašamo tudi o dodatnih cepljenih. Še posebej smo pozorni pri otrocih, ki prihajajo iz držav z nižjim ekonomskim in socialnim standardom (večja verjetnost epiglotitisa, oslovskega kašlja, davice).
6. O prejemanju zdravil ter o prisotnosti alergij.

Kot je bilo že omenjeno zgoraj, klinično ocenjujemo dihalni napor, učinkovitost dihanja ter učinek dihanja na druge organske sisteme. V primeru hujšega dihalnega napora (pospešena frekvenca dihanja ali celo bradipneja, uporaba pomožnih dihalnih mišic, stokanje, hud inspiratorni stridor, tih prsni koš, hlastanje za zrakom, nizka SpO₂, bledica kože, cianoza kože, motnje zavesti, bradikardija) je potrebno takojšnje ukrepanje glede na najverjetnejšo etiologijo v katero sta nas usmerila anamneza in klinični pregled (3, 5). Otroku dovajamo kisik v čim višji koncentraciji (običajno preko maske z rezervoarjem za kisik), ga priključimo na monitoring (5) in nadziramo vitalne znake. V primeru hude dihalne stiske prav tako čim prej vzpostavimo intravensko (i.v.) pot (3, 5).

Zaključek

Dihalna stiska je pri otrocih eden izmed najpogostejših vzrokov za iskanje pomoči v urgentni službi. Pomembno, da dihalno stisko pri otroku prepoznamo in pravočasno ukrepamo, saj lahko zelo hitro vodi v dihalno odpoved z zastojem srca. Več znakov dihalne stiske pomeni običajno večjo verjetnost grozeče dihalne odpovedi. Še zlasti alarmantna sta neodzivnost otroka in/ali stanje otrokove popolne izčrpanosti, ko ne zmore več dihalnega dela. Glede na anamnezo in klinični pregled otroka se odločimo o ustreznih specifičnih terapiji (2, 3, 7).

Tabela 1: Nekatere bolezni ali stanja, ki lahko povzročijo dihalno stisko pri otroku (2, 3).

<p>Bolezni zgornjih dihal</p> <p>krup epiglottitis aspiracija tujka traheitis anafilaksija retrofaringealni absces</p>
<p>Bolezni spodnjih dihal</p> <p>astma bronhiolitis pljučnica pljučni edem sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) udarnina pljuč cistična fibroza kronična pljučna bolezen (npr. bronhopulmonalna displazija)</p>
<p>Bolezni v okolici pljuč</p> <p>pnevmotoraks plevralni izliv, empiem ipd. zlom reber</p>
<p>Bolezni, ki prizadenejo dihalne mišice</p> <p>živčno-mišične bolezni pareza prepone</p>
<p>Bolezni pod prepono</p> <p>peritonitis napihnenost trebuha</p>
<p>Bolezni, ki pospešijo dihanje</p> <p>diabetična ketoacidoza šok zastrupitve (npr. salicilati) napad tesnobe s hiperventilacijo</p>
<p>Bolezni, ki upočasnijo dihanje</p> <p>koma konvulzije zvišan znotrajlobanjski tlak zastrupitve</p>

Tabela 2: Normalne vrednosti frekvenca dihanja v mirovanju glede na otrokovo starost (5).

Starost (leta)	Frekvenca dihanja/min
<1	30-40
1-2	25-35
2-5	25-30
5-12	20-25
>12	15-20

Reference

1. Samuels M, Wieteska S. Advanced Paediatric Life Support: A Practical Approach to Emergencies. 6th ed. Oxford: BMJ Books; 2016.
2. Grošelj Grec M. Prepoznavna dihalne stiske pri otroku. Mednarodni simpozij o urgentni medicini (22; 2015; Portorož). Ljubljana; 2015: 94-97.
3. Furman B, Grošelj Grec M. Pristop k otroku v dihalni stiski. ŠOLA urgence (4 ; 2016 ; Bled). Bled; 2016: 147-152.
4. Weiner L D. Acute respiratory distress in children: Emergency evaluation and initial stabilisation. Up to date. [12. Apr 2018]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-respiratory-distress-in-childrenemergency-evaluati-on-and-initial-stabilization>
5. Advanced life support group. Advanced paediatric life support: the practical approach. 5th ed. Oxford: BMJ Books; 2011.
6. Skupina avtorja, urednik Štefek Grmec. Priročnik Nujna stanja. 5. izd. Združenje zdravnikov družinske medicine SZD. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2008. - (Zbirka PiP); 2008.
7. Kladnik U, Rednak Paradiž K. Akutna dihalna stiska pri otroku – prikaz primera. Mednarodni simpozij o urgentni medicini (25 ; 2018 ; Portorož). Ljubljana; 2018: 214-216.
8. Samuels M, Wieteska S. Advanced Paediatric Life Support: A Practical Approach to Emergencies. 6th ed. Oxford: BMJ Books; 2016.
9. Marx J.A, Hockberger R.S, Walls R.M. Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
10. Tintinalli J.E, Stapczynski J.S, John Ma O, Cline D.M, Cydulka R. K. Meckler G.D. Tintinalli's Emergency Medicine. 7th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011.

Šok, motnje ritma, dehidracija in nadomeščanje tekočin pri otroku

Avtor: **Miša Dubljevič¹**, dr. med.

1) Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Ljubljana, 1000 Ljubljana

Recenzent: doc. dr. **Mojca Grošelj Grenc²**, dr. med.

2) Zdravstveni dom Trbovlje, Rudarska cesta 12, 1420 Trbovlje

Šok

Šok je akutno, življenje ogrožajoče stanje, ki ga označuje nezadosten pretok krvi skozi tkiva, in vodi v pomanjkanje kisika in drugih nutrientov. Če traja dovolj dolgo, vodi v ireverzibilno okvaro celic in tkiv, organsko disfunkcijo in nazadnje smrt. Pri otrocih je zato glavna prepoznavna zgodnjih znakov šoka, še preden se razvije hipotenzija (1).

Šok lahko delimo v tri faze:

- V zgodnji, **kompensirani fazi**, kompenzatorni mehanizmi še ohranjajo perfuzijo skozi vitalne organe (srce, možgani, ledvice). To omogoča aktivacija simpatičnega živčnega sistema, ki zviša sistemski arterijski upor, preusmeri kri v vitalne organe, skrči venski rezervoar ter zviša frekvenco srca. Povečano izločanje angiotenzina in vazopresina vodi v zadrževanje vode in soli v ledvicah, zmanjšana perfuzija ledvic pa zmanjša izločanje urina, tekočina iz prebavil se absorbira. Kaže se z zmedenostjo ali blago agitacijo, bledico, tahikardijo, hladnimi okončinami s podaljšanim kapilarnim povratkom in zmanjšanim izločanjem urina (1).
- Če šoka ne prepoznamo pravočasno, se le-ta pogloblja. Kompenzatorni mehanizmi postopoma odpovedujejo, zaradi slabe perfuzije tkiv glavni vir proizvodnje energije postane anaerobni metabolizem, ki proizvaja laktat. To fazo imenujemo **dekompenziran šok**. Acidoza zmanjša kontraktilnost miokarda in zmanjša odziv na cirkulirajoče kateholamine. Anaerobni metabolizem okrne tudi optimalno delovanje procesov na celičnem nivoju, zaradi upočasnjene toka krvi in kemijskih sprememb prihaja do adhezije trombocitov. Kaže se še z normalnim krvnim tlakom, lahko že s hipotenzijo, tahikardijo, podaljšanim kapilarnim povratkom, hladno periferijo, acidotičnim dihanjem, okvarjenim delovanjem osrednjega živčnega sistema ter zmanjšanim izločanjem urina ali anurijo. V tej fazi je šok še reverzibilen v primeru, da ga ustrezno zdravimo (1).
- V primeru neustreznega zdravljenja pride do **ireverzibilnega šoka**, kjer se okvara celic ne more popraviti kljub vzdrževanju zadovoljive kardiovaskularne funkcije. Pride do večorganske odpovedi (1).

Vzroki za šok

Vrste šoka in vzroki za razvoj šoka pri otrocih so naštet v Tabeli 1, krepko odebeljeni vzroki so tisti, ki so pogostejši.

Tabela 1: Vrste in vzroki šoka pri otrocih (1).

Hipovolemični	Krvavitev Gastroenteritis , izgube skozi stomo Intususcepcija , volvulus Opeklina Peritonitis
Distributivni	Sepsa Anafilaksa Vazodilatatorji Poškodba hrbtenjače
Kardiogeni	Aritmije Srčno popuščanje (kardiomiopatije, miokarditis) Bolezni zaklopk Kontuzija miokarda
Obstruktivni	Prirojene bolezni srca (<i>koarktacija, hipoplastično levo srce, aortna stenoza</i>) Tenzijski/hematopnevmotoraks Nestabilen prsni koš Srčna tamponada Pljučna embolija
Disociativni	Huda anemija Zastrupitev z ogljikovim monoksidom Methemoglobinemija

Ocena stanja otroka

Kot že omenjeno zgoraj, je pri otrocih ključnega pomena razpoznava zgodnjih znakov šoka, še pred razvojem hipotenzije, zato je vsakega otroka potrebno oceniti po sistemu ABCDE. Po koncu ocene po sistemu ABCDE mora biti:

- zaustavljena večja krvavitev in imobilizirana vratna hrbtenica (ob poškodbah),
- sproščena dihalna pot in pričeta ventilacija,
- apliciran kisik in opravljena dekompresija tenzijskega pnevmotoraksa,
- vzpostavljen intravenski ali intraosalni dostop,
- nastavljena infuzija tekočin,
- opravljena defibrilacija ali elektrokonverzija ali začeto srčno spodbujanje,
- aplicirana glukoza, izmerjena telesna temperatura, pričeto ogrevanje ali ohlajanje,
- ob anafilaksiji apliciran adrenalin (2).

Sočasno je potrebna tudi učinkovita pridobitev (hetero)anamneze.

- Anamneza bruhanja in driske nas usmeri v zdravljenje s tekočinami.
- Ob vročini in izpuščaju pomislimo na septikemijo.
- Prisotnost urtikarije, angioedema in zgodovine alergij nas usmeri v anafilaksijo.
- Ob cianozi neodzivni na kisik in znakih srčnega popuščanja pomislimo na prirojene srčne bolezni, ob prisotnosti znakov srčnega popuščanja pri starejšem otroku gre najverjetneje za kardiomiopatijo ali miokarditis.
- Ob šokovnih znakih pri poškodbah pomislimo na hemoragični šok, lahko tudi pnevmotoraks, srčno tamponado.
- Ob odstopanjih v EKG pomislimo na kardiogeni šok ob motnjah ritma.

Zato je pomembno, da pridobimo čim bolj podrobno anamnezo, saj za zdravljenje šoka potrebujemo poznati njegov vzrok (1).

Hipovolemični šok

Dehidracija, hipovolemični šok ob dehidraciji in nadomeščanje tekočin

Dehidracija je pri otrocih pogost pojav. Kot taka ne povzroči smrti, jo pa lahko povzroči hipovolemični šok do katerega nezdravljena dehidracija lahko pripelje. Klinično najbolj objektivni pokazatelj dehidracije je telesna teža oziroma upad telesne teže. Pomanjkljivost je, da nam le-ta pogosto ni na voljo, zato mora biti začetno tekočinsko zdravljenje osnovano na klinični oceni hidriranosti, pri čemer nam je v pomoč Tabela 2. Naknadno uspeh rehidracije ocenimo in spremljamo s porastom otrokove telesne teže (1, 3).

Ob rojstvu voda predstavlja približno 80 % otrokove telesne teže. Ta procent postopoma pada v otroštvu in doseže 60 % v odrasli dobi. Zato se pri večjih otrocih in najstnikih simptomi dehidracije pokažejo pri nižjem procentu izgube (1).

Tabela 2: Ocena stopnje dehidracije (% telesne teže), simptomi in znaki dehidracije (3).

	Blaga	Zmerna	Huda
Dojenček, manjši otrok	5 % žejen, nemiren, pri zavesti	10 % žejen, nemiren ali letargičen, razdražljiv	15 % omotičen, mlahav, mrzel, poten, cianotični udi, lahko komatozen
Večji otrok, najstnik	3 % žejen, pri zavesti	6 % žejen, običajno pri zavesti	9 % zavest nekoliko zmanjšana, razume svoje stanje, mrzel, poten, cianotični udi, zgubana koža na konicah prstov, mišični krči
Simptomi in znaki			
tahikardija	-	+	++
periferni pulzi	+	+/-	-
krvni tlak	normalen	ortostatska hipotenzija	hipotenzija
kapilarna polnitev	normalna	podaljšana	močno podaljšana
turgor kože	normalen	slabši	slab
velika mečava pri dojenčkih	normalna	vdrta	močno vdrta
sluznice	normalne	suhe	povsem suhe
solze	prisotne	manj solz	odsotne
dihanje	normalno	globoko, lahko pospešeno	globoko in pospešeno
izločanje urina	normalno	oligurija	oligurija in anurija

Za hitro oceno lahko uporabljamo naslednje: za otroka z dehidracijo, ki ni šokiran lahko sklepamo, da je dehidracija 5 %, če je šok prisoten pa gre za 10 % dehidracijo ali več (1).

Blaga do zmerna dehidracija

Blago do zmerno dehidracijo zdravimo s peroralnim nadomeščanjem tekočin z uporabo oralne rehidracijske raztopine (ORR), ki vsebuje glukozo in elektrolite, zdravljenje je predstavljeno v Tabeli 3. Tekočino nadomeščamo postopoma, pogosto, s pomočjo žličke ali po požirkih (1, 3).

Tabela 3: Zdravljenje dehidracije z oralno rehidracijsko raztopino (ORR) (3).

Blaga dehidracija	Zmerna dehidracija
50 ml/kg ORR v 4 urah	100 ml/kg ORR v 4 urah
Nadomeščaj sprotne izgube: 10 ml/kg za vsako odvajanje oziroma glede na količino izmerjene izgube	
Vzdrževalno rehidriranje	
100 ml/kg v 24 urah, dokler traja driska	

Dajanje ORR zmanjšamo ob pojavu periorbitalnih edemov. V vmesnem času nadaljujemo z rednim dojenjem, s formulami ali lahko otroško hrano, hranjenja namreč ne smemo prekiniti za več kot 24 ur. V primeru, da oralno rehidriranje ni mogoče, pričnemo z intravenskim rehidriranjem (1, 3).

Huda dehidracija, šok in parenteralno nadomeščanje tekočin

Zdravljenje hude dehidracije in šoka je hitro intravensko nadomeščanje tekočin, uporabimo kristaloide. Začetni volumen je 10 ml/kg, ki ga otrok pri hudi dehidraciji prejme v 20 minutah, šokiran otrok pa v bolusu. Bolus lahko ponovimo v kolikor po prvem ni prišlo do zadovoljivega kliničnega odziva (zmanjšanje tahikardije, normaliziranje krvnega tlaka, izboljšanje prekrvavitve kože, izboljšanje zavesti in splošnega stanja) (1, 3, 4).

Po začetnem zdravljenju je potrebno oceniti tekočinske potrebe za naslednjih 24 ur:

24 urna potreba po tekočinah = izgube (% dehidriranosti x telesna teža) + vzdrževanje - že prejeta tekočina (3).

Za izračun vzdrževalnih tekočin si pomagamo s spodnjo tabelo (Tabela 4):

Tabela 4: Vzdrževalne tekočine - Holliday-Segar formula (1, 3).

Telesna teža v kilogramih	Količina na dan	Količina na uro
0 - 10	100 ml/kg	4 ml/kg/h
11 - 20	1000 ml + 50 ml na vsak 1 kg > 10 kg	40 ml/h + 2 ml/kg/h za vsak 1 kg > 10 kg
> 20	1500 ml + 20 ml na vsak 1 kg > 20 kg	60 ml/h + 1 ml/kg/h za vsak 1 kg > 20 kg

Za hitrost nadomeščanja tekočin poznamo različne sheme. Nekatera literatura priporoča zgoraj omenjeno tradicionalno 24-urno intravensko nadomeščanje tekočin, kjer moramo v prvih osmih urah nadomestiti prvo polovico tekočin, v preostalih šestnajstih urah pa preostalo polovico.

Glede na smernice za zdravljenje akutne driske pri otrocih v Evropi iz leta 2014 pa obstajajo tudi hitrejša shema za intravensko nadomeščanje tekočin, ki naj bi izboljšale perfuzijo ledvic in prebavil, omogočale hitrejši prehod na per os terapijo in hranjenje, hitrejšo korekcijo elektrolitskih in acidobaznih motenj, ter posledično krajšo hospitalizacijo. Priporoča se, da se v 2-4 urah nadomesti 20 ml/kg/h intravensko, nato pa se nadomeščanje tekočin nadaljuje per os. Za hitro nadomeščanje izberemo fiziološko raztopino, v primeru, da je potrebna nadaljnja parenteralna hidracija pa uporabimo kombinacijo fiziološke raztopine in glukoze (5, 6).

Ob hudi dehidraciji in potrebi po intravenskem nadomeščanju tekočin moramo biti pozorni tudi na elektrolitske motnje, acidobazno ravnovesje ter ledvične retente, otroka moramo sproti klinično ocenjevati ter spremljati diurezo. Ob pojavu diurez nadomeščamo kalij, ob hujših primankljajih že prej. Ob hiponatriemiji in pojavu nevroloških znakov (koma, konvulzije) nadomeščamo natrij in sicer 2-6 ml/kg 3 % NaCl v 15 min ob serumski koncentraciji Na 125 mmol/l oziroma do prekinitve nevrološke simptomatike. Nato ga korigiramo počasi, maksimalno 8-12 mmol/l/dan, v izogib mielinolizi v ponsu. Pri hipernatremični dehidraciji nas pri prehitrem nadomeščanju tekočin skrbi predvsem pojav možganskega edema, natrij znižujemo najhitreje s hitrostjo 12 mmol/l/dan. V primeru pojava možganskega edema (prvi znaki so povišan krvni tlak, hiperpnėja, kasnejši so konvulzije herniacija možganov in smrt) moramo upočasnit dovajanje tekočin ter povečati osmolalnost plazme s 3 % NaCl kot je že omenjeno zgoraj (1, 3).

Hipovolemični šok ob krvavitvi

Ob hemoragičnem šoku dajemo sprva boluse kristaloidov (10 ml/kg). Če je potrebno več kot 20 ml/kg telesne teže tekočine, čimprej uporabimo krvne pripravke (4).

Distributivni šok

Septični šok

Incidenca septičnega šoka variira med starostnimi skupinami in je najpogostejša pri malčkih, septični šok je visoko smrten. Če v kliničnem pregledu najdemo povišano telesno temperaturo in izpuščaj moramo pomisliti na sepso in septični šok. Najpomembnejše je čimprej in izdatno nadomeščanje tekočin, dajemo boluse po 10 ml/kg. Pri septičnem šoku otroci potrebujejo pogosto ponavljanje bolusov za stabilizacijo, tudi do 200 ml/kg v prvih 24 urah. Čim prej moramo odvzeti hemokulture ter uvesti ustrezen antibiotik. Ponavadi uporabljamo tretjo generacijo cefalosporinov (cefotaksim, ceftriakson), v primeru možnega sindroma toksičnega šoka moramo razmisliti o uvedbi antistafilokoknega antibiotika. Pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, dodamo še amoksicilin, ki pokrije okužbo z *Listerijo*. V primeru sepse pridobljene v bolnišničnem okolju ali v primeru otroka z nevtropenijo uporabimo tazobaktam. Razmisliti je potrebno o antibiotikih, ki pokrivajo rezistentne bakterije, če so bile le-te pri otroku že v preteklosti kdaj izolirane. Pri otroku z žilnim katetrom dodamo vankomicin.

Pri otrocih, ki so prejeli več kot 40-60 ml/kg tekočin in znaki šoka še vedno vztrajajo je potrebno razmisliti o intubaciji in mehanski ventilaciji ter o uvedbi inotropov oziroma vazopresorjev (1, 4).

Anafilaktični šok

Anafilaksija je potencialna življenje ogrožajoča reakcija na prehranske, inhalacijske ali topične alergene. Razvije se v minutah (do urah) po izpostavitvi alergenu in se kaže s prizadetostjo dihal, obtočil, s kožnimi spremembami in motnjami prebavil. Prodromalni simptomi, kot so rdečica, srbenje, otekanje obraza, urtikarija, bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, piskanje, stridor, so lahko predhodna stopnja šoka, ki se kaže dodatno s hipotenzijo, kolapsom, motnjami zavesti, inkontinenco, cianozo.

Ključna je takojšnja odstranitev alergena ter aplikacija adrenalina intramuskularno v lateralni del stegna. Aplikacijo lahko ponovimo, če ne pride do izboljšanja simptomatike v 5-10 minutah. Zdravila, ki se uporabljajo pri anafilaksiji ter njihovi odmerki, prilagojeni glede na starost otroka, so zapisani v tabeli 5 (1,4).

Tabela 5: Zdravila pri anafilaksiji (1, 4).

	Odmerjanje glede na starost otroka			
	< 6 mesecev	6 mesecev do 6 let	6 do 12 let	več kot 12 let
Adrenalin i.m. prehospitalno	150 mcg		300 mcg	500 mcg
Adrenalin i.v. hospitalno	10 mcg/kg			
Adrenalin i.v.	Titriraj 1 mcg/kg			
Kristaloidi	10 ml/kg			
Hidrokortizon	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg

Glede na klinične simptome in znake lahko uporabimo tudi naslednje ukrepe: inhalacije bronhodilatatorjev, adrenalina, intubacija ali krikotomija. Salbutamol in aminofilin lahko apliciramo tudi intravensko. Adrenalin apliciramo intravensko le v primeru življenje ogrožajočega anafilaktičnega šoka, kjer smo že izčrpali možnost intramuskularnega adrenalina. V primeru, da je otrok brez življenjskih znakov, pričnemo z oživljanjem (1).

Motnje ritma in kardiogeni šok

Pri otrocih z motnjami srčnega ritma je potrebno posneti 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Oceniti moramo srčni ritem na EKG: gre za tahikardno ali bradikardno motnjo ritma? Je ritem reden ali nereden? Gre za ozek ali širok QRS kompleks (ločnica je 0,08 sekunde)? Pri otroku z motnjo ritma je potrebna ocena splošnega stanja v smislu iskanja znakov kardiogenega šoka (opisano v poglavju Šok) (1, 2).

Pristop k otroku s supraventrikularno tahikardijo

Supraventrikularna tahikardija (SVT) je najpogostejša tahikardna motnja v pediatrični populaciji. Pri malčkih srčna frekvenca ponavadi preseže >220 utripov/min, pogosto je celo več kot 250-300 utripov/min, pri otrocih so frekvence nekoliko nižje (1).

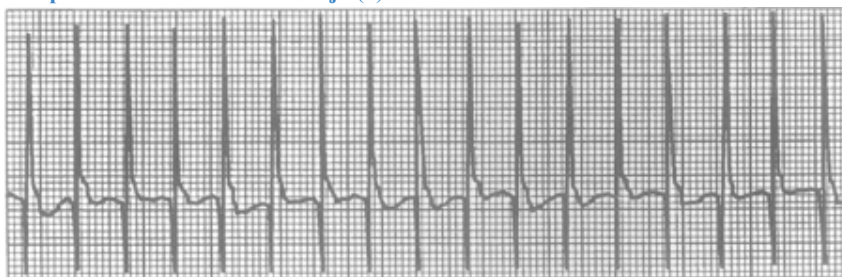
Kako razlikovati sinusno tahikardijo (Slika 1) od supraventrikularne tahikardije (Slika 2) (1)?

- Sinusno tahikardijo, tipično označujejo srčne frekvence manj kot 200 utripov/min, za razliko od SVT, kjer so frekvence lahko občutno višje.
- Če p-valove na EKG lahko identificiramo, so pri sinusni tahikardiji večinoma pozitivni v odvodih I in aVF, medtem ko so pri SVT negativni v II, III in aVF. Pri SVT je tudi morfologija p-valov variabilna.
- Pri sinusni tahikardiji srčna frekvenca niha med posameznimi utripi in je pogosto odzivna na stimulus, pri SVT tega ne opažamo.
- SVT se običajno abruptno zaključi, medtem ko se srčna frekvenca pri sinusni tahikardiji postopoma zniža ob ustreznem vzročnem zdravljenju.
- Anamneza, ki govori v prid šoka (gastroenteritis, okužba), nas lahko usmeri, da gre pri otroku za sinusno tahikardijo.

Slika 1: Sinusna tahikardija (1).



Slika 2: Supraventrikularna tahikardija (1).



Obnavna otroka s supraventrikularno tahikardijo

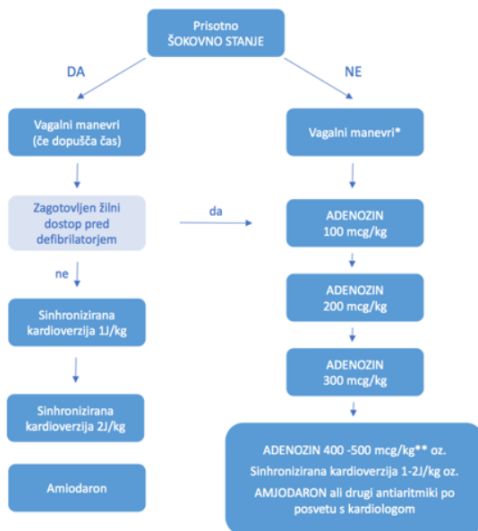
Ob kontinuiranem EKG-monitoringu poskusimo vagalne manevre, primernega izberemo glede na starost otroka. Pri dojenčkih lahko poskusimo s hladnim obkladkom čez obraz, pri starejših otrocih z masažo karotidnega sinusa ali Valsalva manevrom.

Če so vagalni manevri neuspešni, pri prizadetih, šokiranih otrocih nadaljujemo s sinhronizirano kardioverzijo, sprva z 1 J/kg, ob neuspehu z 2 J/kg telesne teže.

Če so vagalni manevri neuspešni pri hemodinamsko stabilnih otrocih apliciramo adenozin, najprej 100 mcg/kg, v primeru neuspeha dozo stopnjujemo (čez 2 minuti poskusimo z 200 mcg/kg, nato 300 mcg/kg). Največji odmerek je 12 mg, pri novorojenčku 300 mcg/kg. Ob neuspešni konverziji v sinusni ritem je potrebna konzultacija pediatra pred nadaljnjim zdravljenjem. Slika 3 prikazuje algoritem obravnave SVT pri otroku (1, 2).

V različnih literaturah najdemo različne priporočene odmerke adenzina pri obravnavi otroka s SVT, v prispevku podajmo odmerke po v Advanced Paediatric Life Support (1).

Slika 3: **Algoritem obravnave SVT (2).**



* vagalni manevri: leden obkladek na obraz, Valsalvin maneuver, enostranska masaža karotidnega sinusa pri starejših otrocih. ** maksimalni odmerek 12 mg (novorojenček 300 mcg/kg).

Algoritem obravnave otroka z ventrikularno tahikardijo

Do ventrikularne tahikardije (VT) največkrat pride pri otrocih, ki imajo znano srčno bolezen. Pogosto je to pri otrocih s prirojenimi srčnimi napakami in po operacijah na srcu, pri otrocih z miokarditisom ali kardiomiopatijami, pri kanalopatijah, elektrolitskih motnjah.

Pri hemodinamsko nestabilnih otrocih je potrebna kardioverzija z začetno energijo 1 J/kg telesne teže, energijo v primeru neuspeha stopnjujemo na 2 J/kg in 4 J/kg (4).

Pri hemodinamsko stabilnem otroku je pred dajanjem zdravil potrebna čimprejšnja konzultacija pediatra kardiologa (1, 6).

Supraventrikularna tahikardija z blokom prevajanja ali ventrikularna tahikardija?

Pogosto težko ločimo VT od SVT z blokom prevajanja. Ne glede na to, da je pri otrocih SVT pogostejša, je varnejše otroka obravnavati, kot da ima VT. Enkratni odmerek adenzina sicer lahko pomaga ugotoviti izvor aritmije, vendar ga je potrebno uporabiti s previdnostjo in le pri hemodinamsko stabilnih otrocih, saj lahko pride do pospešitve tahikardije ali do hipotenzije (1). Vedno je potrebno konzultirati specialista (1)!

Pristop k otroku z bradikardijo

Bradikardija pri otrocih pogosto predstavlja preterminalno stanje dihalne odpovedi ali šoka in hitro napreduje v srčni zastoj. Pri otroku z bradikardijo je potrebno najprej preveriti prehodnost dihalne poti in le-to odpreti, otroku dovajati 100 % kisik ali ga predihavati. Ob šoku poskusimo s tekočinami in sicer z bolusom kristaloidov 10 ml/kg telesne teže. Ob teh ukrepih spremljamo porast srčne frekvence. V primeru, da je le-ta vztrajno pod 60 utripov/min, je potrebno pričeti s temeljnimi in dodatnimi postopki oživljanja (1).

Atropina se poslužimo v primerih prekomerne vagalne stimulacije (ob intubaciji, aspiraciji) in sicer v odmerku 0,02 mg/kg (do največ 0,5 mg) (1, 4).

Obstruktivni šok

Tenzijski pnevmotoraks

Zrak se akumulira v plevralnem prostoru in izpodriva mediastinum in velike žile na zdravo oziroma nepoškodovano stran prsnega koša in s tem ovira venski dotok v srce in povzroči zmanjšan utripni volumen srca. Diagnozo moramo postaviti klinično, otrok bo hipoksičen, v dihalni stiski, prsni koš je lahko asimetričen, perkusija na prizadetem delu hipersonorna, vidna je lahko distenzija vratnih ven in deviacija traheje na zdravo stran.

Potrebna je čimprejšnja aplikacija kisika in takojšnja igelna torakocenteza, kjer kanilo vstavimo v četrti ali peti interkostalni prostor v srednji aksilarni liniji (1, 4).

Nestabilen prsni koš

Do nestabilnega prsnega koša pride ob večjih zaporednih frakturah reber na 2 ali več mestih, takrat opazimo paradoksalno gibanje prsne stene ob dihanju, otrok je lahko hipoksičen, ob palpaciji reber so prisotne krepitacije. Če je otrok prizadet je potrebna takojšnja intubacija in mehanska ventilacija. V lažjih primerih zadostuje kisik preko maske ali neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom in analgezijo za čas do zacelejenja reber (1).

Srčna tamponada

Vzrok za srčno tamponado so najpogosteje penetrantne poškodbe, čeprav jo lahko povzročijo tudi tope. Otrok je šokiran, vratne vene so polne, razširjene, srčni toni tišji. V primeru srčne tamponade otroku dovajamo kisik in tekočine, kar izboljša polnitev srca. Potrebna je čimprejšnja perikardiocenteza ali torakotomija (1, 4).

Reference

1. Samuels M, Wieteska S. Advanced paediatric life support. 6th ed. Chichester: Wiley Blackwell; 2016.
2. Možina H, Prosen G. Kompendij pripravnštva za poklic zdravnik. 1. izdaja. Zdravniška zbornica Slovenije; julij 2018.
3. Kržišnik C. Pediatrija. Ljubljana: DZS, d.d.; 2013.
4. Van de Voorde P. European paediatric advanced life support. ERC guidelines 2021 edition. Course manual. European Resuscitation Council; 2021.
5. Celucci FM. Dehydration in children. MSD Manual Professional Version. Last modified in Dec 2021.
6. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; July 2014.

Otrok z motnjo zavesti

Avtor: **Danaja Metul¹**, dr. med.

1) Urgentni center, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta Maršala Tita 112, 4270 Jesenice.

Recenzent: **Luka Camlek²**, dr. med.

2) Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Definicija

Motnja zavesti je stanje motenega zavedanja ali nezavedanja sebe in okolice. Motnje zavesti so kvantitativne, kjer je motena stopnja zavesti (somnia, stupor/sopor, koma) in kvalitativne, kjer je motena vsebina zavesti (zmedenost, zamračenost, delirij). Pri otroku se motnja zavesti kaže z neprimernim odzivom na besedne ali fizične dražljaje glede na otrokovo stopnjo razvoja (1). Stopnjo zavesti ne glede na vzrok najbolj standardizirano in primerljivo ocenimo z GCS lestvico, ki je za otroke, stare 4 leta in manj, prilagojena, za starejše pa enaka lestvici za odrasle. Vzrok za motnjo zavesti je lahko bolezen, poškodba ali zastrupitev (2). Pri otroku s spremenjeno stopnjo zavesti je potrebna hkratna stabilizacija, postavitve diagnoze in zdravljenje, da preprečimo nepovratne okvare centralnega živčevja (1).

Članek je usmerjen v poudarke pri primarnem in sekundarnem pregledu otroka, nujne ukrepe in terapijo le najpogostejših vzrokov.

Tabela 1: **Pediatrična Glasgowska lestvica kome (pGCS) (2).**

Odgovor	Število točk
Odpiranje oči	
Spontano	4
Na besedni dražljaj	3
Na bolečino	2
Brez odziva na bolečino	1
Najboljši motorični odziv	
Spontano giblje ali uboga navodila	6
Lokalizira bolečino ali umakne na dotik	5
Umakne na bolečino	4
Fleksijski odgovor na bolečino (dekortikacija)	3
Ekstenzijski odgovor na bolečino (decerebracija)	2
Brez odziva na bolečino	1
Najboljši besedni odziv	
Buden; čeblja, momlja - kolikor je zanj običajno	5
Manj besed kot običajno, spontano razdražljivo joka	4
Joka le ob bolečini	3
Stoka ob bolečini	2
Brez odziva na bolečino	1

Tabela 2: AVPU lestvica in GCS ekvivalenti (2).

AVPU lestvica	Pomen	GCS ekvivalent
Alert	Buden	15
Voice	Odziv na verbalni dražljaj	13
Pain	Odziv na bolečino	8
Unresponsive	Ni odziva	3

Začetna ocena - ABCDE

Stopnjo zavesti pri pediatričnem pacientu lahko hitro ocenimo z lestvico AVPU ali Glasgowsko lestvico kome (GCS), pri čemer za 4 leta ali manj uporabljamo prilagojeno pGCS, pri starejšem pa standardno GCS lestvico (tabela 1, 2).

Ko ugotovimo, da je stopnja zavesti zmanjšana, so prvi koraki ocena in podpora dihalni poti, dihanju in cirkulaciji, s čimer zagotovimo, da znižana stopnja zavesti ni posledica hipoksije in/ali ishemije in da se stanje možganov ob nižji dostavi oksigenirane krvi v možgane ne bo poslabšalo. Držimo se torej standardnega ABCDE pregleda, v naslednjih odstavkih pa opisujem, na kaj moramo biti tekom tega pregleda pri otroku z motnjo zavesti še posebej pozorni ter nujne ukrepe pri posamezni stopnji pregleda. Pazimo na orientacijske vrednosti posameznih vitalnih funkcij za določeno starost.

A - dihalna pot

Pri sumu na poškodbo glave pomislimo na hkratno poškodbo vratne hrbtenice in jo po potrebi varujemo.

Ukrepi: Zagotovimo odprto dihalno pot, če je potrebno, z odpiralnimi manevri, pripomočki ali intubacijo. Če je otrok po AVPU lestvici **P ali U** (8 ali manj po GCS) ali je **žrelni refleks odsoten**, je dihalna pot ogrožena!

B - dihanje

Acidotično ali Kussmaulovo dihanje (globoko, hitro) lahko kaže na metabolno acidozo ob diabetesu, prirojeni motnji presnove ali zastrupitev s salicilati ali etilen glikolom. Nezadostno dihanje povzroči dvig arterijskega pCO₂, ta pa nevaren porast IKT.

Ukrepi: Vsem otrokom z motnjo zavesti **dovedemo kisik** prek Ohio maske. Če otrok hipoventilira, dodajamo vpihe z ambujem in se pripravimo na intubacijo in mehansko ventilacijo.

C - cirkulacija

Bradikardija in hipertenzija lahko kažeta na povišan IKT.

Ukrepi: Vzpostavimo **intravenozno** ali **intraosalno** pot. Odvzamemo vzorce **krvi** za hemokulture, DKS, ledvično in jetrno funkcijo, amoniak, krvno skupino in PAAK. Ob sumu na septo, meningitis ali encefalitis začnemo zdravljenje s širokospektralnim **antibiotikom** (2). Vsakemu pacientu z znaki šoka apliciramo tekočinski bolus balansiranih kristaloidov (če niso na voljo, fiziološke raztopine) v

dozi **10 ml/kg**. Po bolusu ponovno ocenimo znake šoka in po potrebi ponovimo. Če otrok potrebuje več bolusov, razmislimo o vazoaktivni podpori. Ob hemoragičnem šoku naj otrok z bolusi kristaloidov dobi največ 20 ml/kg (3).

D - nevrološki status

Če tega še nismo storili, ocenimo zavest po **AVPU/GCS**. Preverimo velikost, simetrijo, reaktivnost **zenic**. Preverimo **krvni sladkor** in v primeru vrednosti <3 mmol/l zdravimo hipoglikemijo. Preverimo prisotnost **meningealnih znakov**, pri dojenčku napeto fontanelo, kar kaže na meningitis. Pozorni smo na znake konvulzij, ki so lahko tudi neočitne.

Ukrepi: Ob hipoglikemiji z motnjo zavesti damo bolus **10 % glukoze i.v. v dozi 3 ml/kg** (= 0,3 g/kg) (3), nadaljujemo z raztopino 5 % pri otrocih in 10 % glukoze pri dojenčkih, sicer lahko pride do »rebound« hipoglikemije. V urgentnem centru pred aplikacijo glukoze odvezamo kri za laboratorijske preiskave. Če je otrok s hipoglikemijo pri zavesti, zaužije enostavne sladkorje do 0,5 g/kg TT (za orientacijo: 10 g sladkorja = 100 ml sadnega soka, 2 žlički sladkorja ali 2 žlici medu).

V primeru suma na zastrupitev razmislimo o **antidotu** (2).

E - pregled celotnega telesa

Pogledamo celo telo in iščemo **izpuščaj**, ki lahko kaže na streptokokno ali meningokokno okužbo (petehije/purpura ali makulopapulozen izpuščaj) in znake namernega poškodovanja. **Vročina** kaže na infekcijsko bolezen ali zastrupitev s salicilati, kokainom ali ekstazijem, medtem ko je **hipotermija** lahko prisotna pri zastrupitvi z barbiturati ali etanolom. Pozorni smo na možnost zastrupitve že v anamnezi, pri pregledu pa pri vonju otroka.

Ukrepi: Glede na telesno temperaturo otroka hladimo ali ogrevamo.

Posebej moramo biti pozorni na znake **intrakranialne (IK) hipertenzije**. Absolutnih znakov je malo: papiledem, izbočena fontanela pri dojenčku, na očesnem ozadju odsotnost venskih pulzacij v mrežničnih venah. Ker so mnogokrat odsotni in nekateri v urgentni medicini neuporabni, moramo biti pri prej zdravem, nezavestnem otroku, ki ni postiktalno zamračen, pozorni na **opozorilne znake**: nenormalni okulocefalni refleksi, dekorticirana/decerebrirana drža na bolečino ali spontano, unilateralna ali bilateralna dilatacija zenice, nenormalno dihanje (apneja, hiperventilacija ali Cheyne-Stokes dihanje) ter Cushingova triada (bradikardija, hipertenzija, nenormalno dihanje), ki je pozen znak povišanega IKT. Ob znakih povišanega IKT ocenimo potrebo po takojšnji intubaciji in mehanski ventilaciji (2).

Sekundarni pregled in nadaljna oskrba

Že med začetno oceno in prvimi ukrepi vzamemo podrobno anamnezo o sedanji in preteklih otrokovih boleznih. Pri pacientu v komi velikokrat ne moremo postaviti diagnoze takoj, zato se osredotočimo na vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij in zdravljenje tega, česar lahko (2). V tabeli 3 so navedeni anamnestični podatki, simptomi in znaki, na katere moramo biti pri sekundarnem pregledu otroku z motnjo zavesti še posebej pozorni.

Tabela 3: Poudarki pri sekundarnem pregledu otroka z motnjo zavesti (2).

Anamneza	Nedavna poškodba, obstoječi nevrološki izpadi, epilepsija, možnost zastrupitve, znane bolezni, zadnji obrok, metabolne bolezni v družini, prejšnje epizode encefalopatije, nedavna potovanja.
Status	
Nevrološki status	- Oči: velikost in reaktivnost zenic, spremembe očesnega ozadja (krvavitve, papiledem) → poškodba, intrakranialna hipertenzija; oftalmoplegija. - Ponovna ocena drže in tonusa. - Lateralizacija → lokalizirana lezija (večkrat lažen znak!). - Mišični refleksi, Babinski.
Koža	Izpuščaji, krvavitve, poškodbe.
Vonj	Alkohol, ketoni (diabetična ketoacidoza, metabolne motnje).
Glava	Znaki poškodbe.
Ušesa, nos	- Krvav ali bister izcedek → znak zloma baze lobanje. - Znaki vnetja srednjega ušesa ali mastoiditisa → meningitis?
Vrat	Trd, boleč → meningitis?
Trebuh	Povečana jetra (+ hipoglikemija, dedna metabolna bolezen).

Otroci z motnjo zavesti potrebujejo hospitalizacijo in spremljanje nevrološkega statusa (1). Izjema je jasen reverzibilen vzrok motnje zavesti, pri katerem je lahko otrok po terapiji vzroka in opazovanju odpuščen v domačo oskrbo (jasna vazovagalna sinkopa, dehidracija, hipoglikemija zaradi prevelikega odmerka insulina).

Nadaljnja oskrba vključuje vzdrževanje zadostne oksigenacije, normoglikemije, elektrolitskega ravnovesja in normotermije. Ob **znakih povišanega IKT** se držimo potrebnih ukrepov: vzdržujemo pCO_2 1,5-5,5 kPa (34-41 mmHg), dvignemo vzglavje na 20°, apliciramo hipertonično raztopino 3 % NaCl v bolusu 3 ml/kg, nato v infuziji 0,1-1,0 ml/kg/h. Dodatno lahko uporabimo manitol v dozi 250-500 mg/kg i.v. v 15 minutah na vsaki 2 uri po potrebi (ob serumski osmolalnosti pod 325 mOsm/l in vedno za NaCl zaradi negativnega učinka na hemodinamiko). Deksametazon se uporablja samo ob pomembnem možganskem edemu (2).

Diferencialna diagnoza

Pri diferencialni diagnozi motnje zavesti pri otroku se lahko opremo na znano mnemoniko AEIOU TIPS, ki je razčlenjena v tabeli 4.

Tabela 4: Mnemonika AEIOU TIPS - vzroki motnje zavesti.

	Vzrok motnje zavesti	Opis
A	Alkohol Acidobazne motnje Aritmija/kardiogeni vzroki	Pogosto + hipoglikemija. Pri dehidraciji, motnjah jetrnih funkcij, prirojenih motnjah metabolizma. Stokes-Adams sindrom, SVT, aortna stenoza, bloki, tamponada srca, hipertenzivna encefalopatija.
E	Encefalopatije Endokrinopatije Elektroliti	Reyev sindrom, parainfekcijski encefalomyelitis, AI encefalitis. Addisonova bolezen, tirotoksikozna (ventrikularne motnje ritma!), feokromocitom (hipertenzivna encefalopatija). Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , P^{3+} .
I	Inzulin Intususcepcija	Hiperglikemija redka, najpogosteje ob diabetični ketoacidozi. Hipoglikemija – razdražljivost, zmedenost, konvulzije, koma. Motnja zavesti lahko prvi simptom.
O	Opiati O ₂	Zastrupitev. ABC motnje → nezadostna dostava kisika v tkiva. Hiperkapnija pri pljučnih boleznih, nevroloških motnjah.
U	Uremija	Pri KLB.
T	Travma Tumor Temperatura Toksini	Hipovolemija, krvavitev, pretres možganov, možganske krvavitve ali kontuzije, SDH, EDH. POZOR – znaki fizičnega nasilja, <i>shaken baby syndrome!</i> Fokalni znaki pri intracerebralnih tumorjih. Hipotermija, hipertermija nad 41 st. C. Nesreča/zanemarjanje, zloraba otroka/poskus samomora.
I	Infekcije Intracerebralne žilne motnje	+ vročina, lahko generalizirani/fokalni epileptični napadi. - Bakterijski meningitis, encefalitis . - Možganski absces : najprej vročina + glavobol, nato motnja zavesti. - Sistemska infekcija s šokom! - SAH, ZMK, IVK ob travmi, razpoku anevrizme, AVM. Zadnji dve tudi po obporodni asfiksiji ali travmi novorojenčka, pri starejših ob kongenitalni/pridobljeni koagulopatiji. - Venska tromboza po hudi dehidraciji, infektu mastoida, orbite, srednjega ušesa, sinusov, pri anemiji srpastih celic. - (Arterijska tromboza pri homocistinuriji). - Emboli pri bakterijskem endokarditisu. - Migrena .
P	Psihogeno	Neodzivnost + sicer normalen nevrološki status (okulovestibularni refleksi!).
S	Seizure	Generalizirani motorični epileptični napad, absenčni epileptični status. Pomislite pri otrocih z anamnezo epileptičnih napadov. Če + vročina → okužba ČZS?

SVT - supraventrikularna tahikardija, AI - avtoimuni, KLB - kronična ledvična odpoved, SDH - subduralni hematoma, EDH - epiduralni hematoma, SAH - subarahnoidna krvavitev, ZMK - znotrajmožganska krvavitev, IVK - intraventrikularna krvavitev, AVM - arteriovenska malformacija (2).

Pri mlajših od 2 let so **okužbe in prirojene bolezni** najpogostejši vzrok motnje zavesti, med 2. in 6. letom so najpogostejše **nezgode in zastrupitve**, pri starejših od 6 let pa je pogost vzrok **epileptični napad** (6, 7). Tabela 5 opisuje nekaj značilnih kliničnih slik, ki nas lahko usmerijo v diagnostiki in začetnem zdravljenju, seveda ob zavedanju, da moramo razmišljati široko in biti pozorni na atipične klinične slike.

Tabela 5: Nekaj značilnih kliničnih slik, ki lahko kažejo na vzrok motnje zavesti (2).

Klinična slika	Vzrok
Koma, ki nastane postopno v nekaj urah in/ali kožni izpuščaj, vročina.	Meningitis, encefalitis
Anamneza zaužitja opiatov + pinpoint zenice.	Zastrupitev z opiat
Koma med/takoj po blagi bolezni z bruhanjem, + hepatomegalija, hipoglikemija.	Metabolna encefalopatija
Koma + huda hipertenzija.	Hipertenzivna encefalopatija
Koma nastanka v roku 1 ure pri sicer zdravem otroku.	Zastrupitev
Nekonzistentna anamneza in/ali sumljive podplutbe, mrežnična krvavitev.	Namerno poškodovanje
Hiperglikemija.	Sladkorna bolezen

Dodatna diagnostika

V primeru suma na meningitis/encefalitis takoj opravimo lumbalno punkcijo (LP), likvor pošljemo na mikrobiološke preiskave za patogene bakterije in razmaz po Gramu. Ob znatno povišanem IKT je LP kontraindicirana, zato je tudi ne izvajamo pri otroku v komi! Normalen CT glave in očesno ozadje povišanega IKT ne izključita! Relativne kontraindikacije za LP pa so: fokalni ali podaljšan epileptični napad, fokalni nevrološki znaki, difuzna purpura pri prizadetem otroku, GCS < 13, razširjene zenice, nenormalni okulocefalni refleksi, nenormalna drža ali gibanje, bradikardija, hipertenzija, nepravilno dihanje (znaki herniacije), trombocitopenija, motnja koagulacije, papiledem. Slikovne diagnostike (**CT ali MR glave**) se v UC poslužujemo pri motnji zavesti z anamnezo poškodbe ter ko gre za nezavest neznanega vzroka in ne obstaja od prej znan možen vzrok nezavesti (epilepsija, metabolna motnja).

Izbrani vzroki

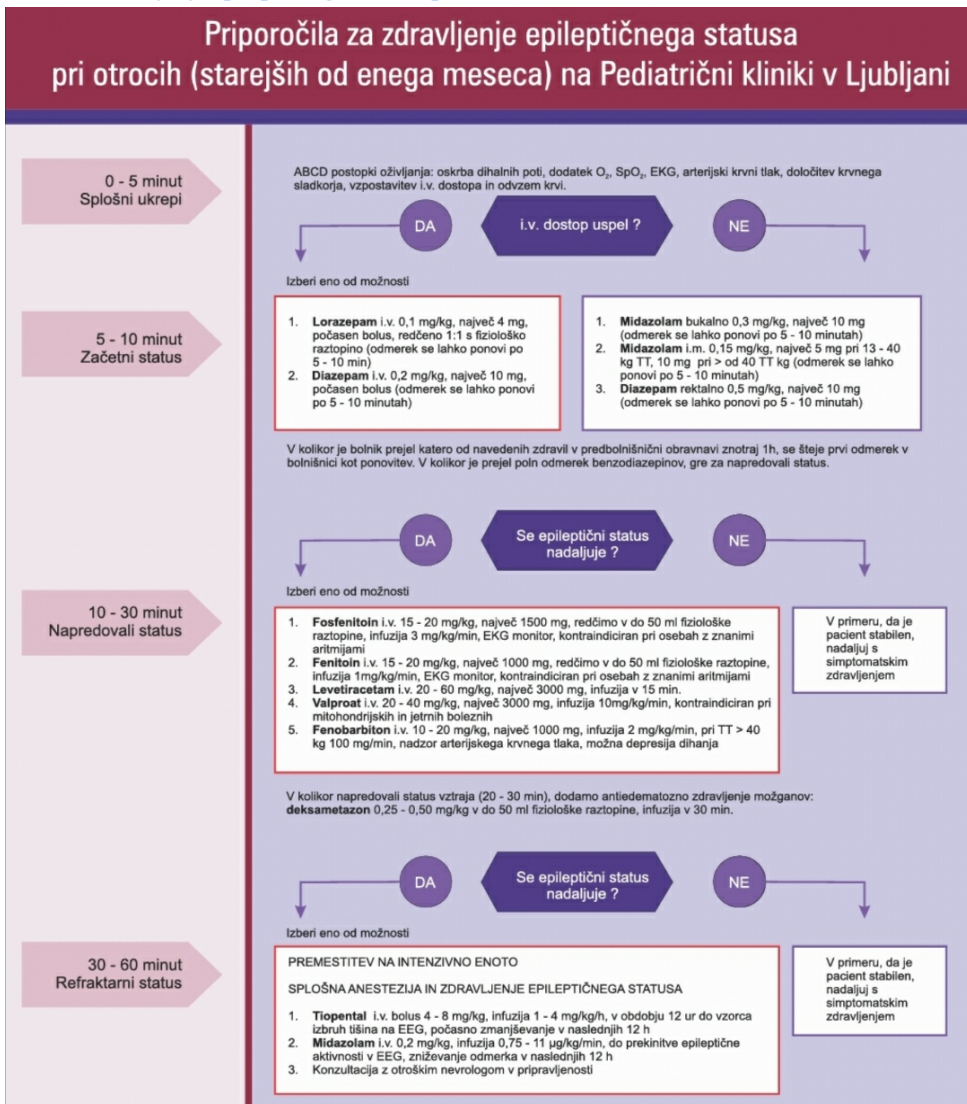
Epileptični napad in vročinski krči

Generaliziran konvulzivni epileptični status je definiran kot tonično-klonični krči, ki trajajo več kot 30 minut ali pa več zaporednih napadov s krči v roku 30 minut, med katerimi se otroku zavest ne povrne popolnoma. Prognoza konvulzij je odvisna od njihovega vzroka, pa tudi od trajanja. Dlje kot napad traja, težje ga je prekiniti, zato velja, da če se krči v 5 minutah ne prekinajo sami, zdravimo z benzodiazepini. Pogosti vzroki za krče pri otrocih so vročina (predvsem pri mlajših od 6 let), okužba CŽS, hipoksija, metabolne motnje. Smrtnost je sicer nizka, je pa možen zaplet zaradi obstrukcije dihalne poti, hipoksije in aspiracije, pa tudi prevelikega odmerka zdravil, aritmij ali prvotnega vzroka. Zapleti epileptičnega statusa so še aritmije, hipertenzija, pljučni edem, hipertermija,

diseminirana intravaskularna koagulacija, mioglobinurija in rezidualne nevrološke motnje (vztrajna epilepsija, motorične motnje, težave z učenjem in vedenjem), ki so veliko pogostejše pri mlajših od 1 leta (2).

Terapija epileptičnega napada pri otroku je povzeta na sliki 1.

Slika 1: Zdravljenje epileptičnega statusa pri otrocih.



Okužba CŽS

Najpogostejši povzročitelj bakterijskega meningitisa je *N. meningitidis* (meningokok). Manj pogost je *S. pneumoniae*, največkrat po okužbi zgornjih dihal z ali brez vnetja srednjega ušesa. Encefalitis ima mnogo različnih povzročiteljev.

Do starosti 3 let je bolezen težko prepoznati zaradi odsotnih klasičnih znakov. Skoraj vsi bolniki imajo vsaj nekoliko povišan IKT, zato smo pozorni na znake tega stanja (zgoraj). Poleg tega nanj posumimo ob komi, zaspanosti (brez očesnega kontakta s starši ali zdravstvenim osebjem), visokofrekvenčnem joku ali neutolažljivi razdražljivosti, slabšem hranjenju, nepojasnjeni vročini, krčih, apnoičnih ali cianotičnih atakah, purpuri. Pri starejših otrocih so klasični znaki (glavobol, bruhanje, vročina, trd vrat, fotofobija) bolj pogosti, lahko se pojavi tudi koma ali konvulzije. Pri **prizadetem otroku z vročino** je značilen **izpuščaj** skoraj patognomoničen in takoj pričnemo z zdravljenjem.

Terapija: Ob ABCDE pregledu in oskrbi smo posebej pozorni na znake povišanega IKT. Ob sumu na bolezen pacient prejme **cefotaksim** i.v., pred tem je nujen odvzem krvi za hemokulture. LP ob sumu na povišan IKT ne izvajamo. Če je otrok febrilen in komatozen, zdravimo še z aciklovirjem ter makrolidnim antibiotikom za primer okužbe s HSV in *Mycoplasma encephalitis* (2).

Zastrupitev z opiat

Največkrat gre za majhne otroke po nehotenem zaužitju tekoče oblike metadona. Ob značilni klinični sliki najdemo depresijo CŽS, zastoj dihanja in miozo, pojavlja se tudi hipotenzija, redko pa konvulzije (5).

Po stabilizaciji ABC damo **nalokson** v začetni dozi **10 mcg/kg** in jo ob nezadostnem učinku ponavljamo do maksimalno **2 mg**, otroci lahko potrebujejo tudi do 100 mcg/kg. Zaradi kratke razpolovne dobe naloksona pride po 20 minutah lahko do ponovitve motnje zavesti, takrat doze ponavljamo ali nastavimo infuzijo.

Pomembno je, da pred aplikacijo naloksona normaliziramo CO₂, sicer lahko pride do ventrikularnih aritmij, akutnega pljučnega edema, asistolije ali krčev, saj tako nalokson kot hiperkarbija stimulirata simpatični živčni sistem (2).

Zastrupitev z benzodiazepini

V klinični sliki izstopa depresija CŽS: motnje zavesti, vrtoglavica, zmedenost, ataksija, mioza, hipotenzija, ugasli kitni refleksi, hipotermija. Depresija dihanja je redka, pojavi se predvsem pri benzodiazepinih s hitrim delovanjem (alprazolam, midazolam) in pri kombiniranih zastrupitvah z drugimi zaviralci CŽS.

Pri motnjah zavesti uporabimo antidot **flumazenil**: začnemo z **0,01 mg/kg TT i.v. v 15 sekundah**, če ni odgovora, po 30 sekundah dodamo **0,3 mg**, nato po 30 sekundah po potrebi še **0,5 mg** do skupnega odmerka **1 mg**. Flumazenil je kontraindiciran pri hkratni zastrupitvi s cikličnimi antidepresivi ali drugimi zdravili z epileptogenim potencialom in če gre za življenje ogrožajoča stanja, ki jih zdravimo z benzodiazepini (npr. epileptični status). Po njegovi uporabi moramo bolnika opazovati še 1-5 ur zaradi možnosti ponovne motnje zavesti ob popustitvi učinka (5).

Metabolna koma

Najpogostejši metabolni motnji, ki povzročata encefalopatijo, sta **hipoglikemija** in **diabetična ketoacidoza**, drugi vzroki so redki, a številni. V klinični sliki vidimo hitro napredujočo encefalopatijo, bruhanje, zaspanost in krče ali koma. Lahko je pridružena hepatomegalija, hipoglikemija, nenormalni jetrni testi ali hiperamoniemija. Ob nepojasnjeni komi z GCS < 12 nujno preverimo nivo amoniaka v plazmi. Glede interpretacije rezultatov in terapije konzultiramo specialista pediatrične intenzivne nege (2).

Zaključek

Pristop k otroku z motnjo zavesti mora biti strukturiran. Pomembno je tudi, da hkrati speljemo začetno oskrbo, diagnostiko in zdravljenje nujnih stanj. Pristopimo s primarno oceno po ABCDE principu in zdravljenjem odkritih nujnih stanj. Sledi sekundarni pregled, kjer vzamemo natančno anamnezo in otroka dobro pregledamo, glede na najdbe pa razmišljamo o možnih vzrokih ter uvedemo nujno usmerjeno terapijo. Po stabilizaciji otroka premestimo v primerno ustanovo, saj bo najverjetneje potrebna hospitalizacija in opazovanje.

Reference

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al. Tintinalli's Emergency medicine. 8. izd. United States of America: McGraw-Hill Education; 2016.
2. Samuels M, Wieteska S, Advanced Paediatric Life Support. 6. izd. Oxford: John Wiley & Sons, LTD; 2016.
3. G.D. Perkins, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary, Resuscitation (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003>.
4. Ministry of Health, NSW. Infants and Children: Acute Management of Altered Consciousness in Emergency Departments. Clinicians. 2014. Dosegljivo na: http://www0.health.nsw.gov.au/policies/gl/2014/pdf/GL2014_019.pdf.
5. Vincek K, Mramor M, et al. Bolj ali manj nujna stanja v pediatriji. Ljubljana: Društvo za pomoč otrokom s presnovnimi motnjami; 2017.

Otrok z anafilaksijo

Avtor: **Cita Zupanc**¹, dr. med.

1) Vojaška zdravstvena enota, Štula 23a, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Luka Camlek**², dr. med.

2) Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Uvod

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana ali sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in katere del so simptomi in znaki prizadetosti dihal in kardiovaskularnega sistema. Pri večini bolnikov lahko opazimo tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem) (1). Incidenca anafilaksije pri otrocih je ocenjena na 0,19 do 50 na 100000 otrok letno ter v zadnjih letih narašča, predvsem na račun alergije na hrano. Hrana (arašidi, mleko, jajca, drevesni oreščki, pšenica, raki, ribe in soja), piki kožekrilcev (os, sršenov in čebel) ter zdravila (betalaktamski antibiotiki, mišični relaksanti, nesteroidni antirevmatiki (NSAR)) so najpogostejši vzroki anafilaksije pri otrocih (2, 3). Tveganje za nastanek ali resnost anafilaksije povečajo lahko dodatni dejavniki, kot so npr. okužba, uživanje NSAR, napor, sprememba rutine, uživanje alkohola, mastocitocitoza in drugi (4, 5, 6). Nagnjenost k anafilaksiji je lahko povezana tudi z genetsko predispozicijo (7).

Obravnavanje anafilaksije pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji

V letu 2013 so v Službi za alergologijo, klinično imunologijo in revmatologijo Pediatrične klinike (SARKI) zabeležili 260, v letu 2014 pa 291 otrok in mladostnikov, ki jim je bil predpisan samoinjektor adrenalina. V letu 2014 so podatke o predpisih samoinjektorja adrenalina zbirali tudi drugi pediatri v Sloveniji, ki so člani »Delovne skupine pediatrov alergologov« in izkazalo se je, da vodijo samostojno še dodatnih 76 otrok in mladostnikov s predpisanim samoinjektorjem adrenalina. Iz podatkov je med drugim razvidno, da je bila alergija na arašide najpogostejši razlog predpisovanja samoinjektorjev adrenalina, pa tudi, da so otroci ob anafilaksiji zdravljeni premalo intenzivno - le 10 do 30 % otrok je ob anafilaksiji prejelo adrenalin, med 20 in 43 % pa jih je bilo sprejetih v bolnišnico (8).

Diagnoza anafilaksije

Diagnoza anafilaksije je klinična. Simptomi in znaki se razvijejo v nekaj minutah do 2 uri po stiku z alergenom. Prizadetih je več organskih sistemov, predvsem dihal, obtočila in koža. Natančnejši klinični kriteriji za pomoč pri postavitvi diagnoze anafilaksije imajo dobro občutljivost (97 %) in nekoliko manjšo specifičnost (82 %) - prikazani so v Tabeli 1 (9). Le pri 10 % otrok z anafilaksijo ni znakov s strani kože.

Tabela 1: Klinični kriteriji za postavitev diagnoze anafilaksije.

Anafilaksija je zelo verjetna, če je izpolnjen katerikoli od treh naslednjih kriterijev:
1. Nenaden začetek bolezni (v minutah ali urah) s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otečene ustnice, jezik ali uvula), tahikardija in še vsaj eden izmed naslednjih: a. Prizadetost dihal (npr. dispneja, bronhospazem, stridor, hipoksija). b. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps).
2. Dva ali več od naštetih, ki nastanejo hitro po izpostavi za bolnika verjetnem alergenu (v minutah do urah): a. Prizadetost kože ali sluznic (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otekanje). b. Prizadetost dihal (npr. dispneja, bronhospazem, stridor, hipoksija). c. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps). d. Perzistentni gastrointestinalni simptomi (količne bolečine v trebuhu, bruhanje)
3. Hipotenzija po izpostavitvi bolnika znanemu alergenu (v minutah do urah). Hipotenzija je za otroke definirana kot vrednost sistolnega krvnega pritiska < 90 mmHg od 11 do 17 let.

Kar nekaj kliničnih slik lahko zamenjamo z anafilaksijo, npr. vazovagalno reakcijo, oralni alergijski sindrom, urtikarijo, poslabšanje astme, laringitis, šok druge vrste, zastrupitve (npr. z ribami, etanolom, opiati), epileptični napad, panično epizodo, hiperventilacijski sindrom in druge. Zato svetujemo ob sumu na anafilaksijo tudi odvzem seruma in shranitev vzorca za dodatne preiskave (npr. za določitev triptaze, toksikološke preiskave,...) (10).

Potek anafilaksije

Anafilaksija se razvije v nekaj minutah ali urah po stiku z alergenom in hitro napreduje. Simptomi so odvisni od količine in načina vstopa alergena v telo, npr. po zaužitju prehranskega alergena se simptomi pogosto pojavijo v naslednjih 30 minutah, še hitreje pa po pikih kožekrilcev in po parenteralnem prejetju zdravila. Po 8 do 24 urah se lahko pojavi ponoven zagon reakcije (bifazni potek), kar vidimo pri približno 10 % otrok, predvsem po začetni hipotenziji ali obstrukciji dihal (11, 12). Smrtnost pri težki anafilaksiji je med 0,65 do 2 % in je pri otrocih največkrat povezana z bronhospazmom. Izmed alergenov so se izkazali za nevarnejše arašidi in drevesni oreščki, manjkrat pa mleko in ribe. **Glavni dejavniki tveganja za smrtni izid anafilaksije so pridružene bolezni kot sta astma ali bolezni mastocitov, zakasnela aplikacija adrenalina ter pokončni položaj prizadetega.** Pri anafilaksiji povezani s hrano so dejavniki tveganja za smrtni izhod še to, da bolnik ni prejel natančnih navodil za izogibanje alergenu, starost 10-35 let, in zaužitje hrane izven doma (13-15).

Zdravljenje

Primerna lega otroka ob anafilaksiji je ležeča na hrbtu z dvignjenimi nogami (Trendelenburgovo položaj), v primeru težkega dihanja polsedeci položaj, ob bruhanju pa leže na boku. Če je možno, prekinemo stik z alergenom: npr. v primeru zaužite hrane oplaknemo usta, v primeru infuzije zdravila le-to ustavimo in v primeru pika žuželke odstranimo želo. V primeru srčno-dihalne odpovedi izvajamo postopke oživljanja (16, 17).

Adrenalin je zdravilo prvega izbora. Takoj, ko postavimo utemeljen sum na anafilaksijo, ga apliciramo intramuskularno. Adrenalin preko alfa adrenergičnih receptorjev zveča periferni upor,

krvni pritisk, izboljša prekrvavitev srca, zmanjša urtikarijo in angioedem. Preko beta 1 adrenergičnih receptorjev zveča srčno frekvenco, izboljša krčljivost srca, preko beta 2 adrenergičnih receptorjev pa širi dihalnih poti in preprečuje sproščanje histamina iz mastocitov in bazofilcev. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema in sicer: **hripavost, lajajoč kašelj, težko požiranje, stridor, dispneja, zmerno piskanje, cianoza, prenehanje dihanja, hipotenzija, kolaps, huda bradikardija in/ali odpoved srca**. Pri otrocih z astmo ali ob pojavu simptomov, s katerimi se je začela predhodna anafilaksija (npr. bolečine v trebuhu po izpostavljenosti alergenu), apliciramo adrenalin že ob blažjih znakih alergijske reakcije. Adrenalin se aplicira v zgornjo lateralno stran stegna v odmerku **0,01 mg na kg telesne teže** kar ustreza 0,01 ml/kg TT nerazredčenega adrenalina (1: 1000; 1 mg/ml), maksimalni enkratni odmerek adrenalina pa je 0,5 mg. Adrenalin je potrebno aplicirati čim hitreje po začetku anafilaksije. Vsaka zamujena minuta pomeni večjo možnost, da bo anafilaksija postala odporna na zdravljenje. Aplikacija adrenalina se lahko ponavlja na 5 - 10 minut, če je to potrebno (18). Intravenozno se aplicira adrenalin ob hudi anafilaksiji, ki je neodzivna na zdravljenje z bolusi tekočine in adrenalin dvakrat na dan v mišico. Intravenski odmerek adrenalina je od 0,1 do 5 µg/kg/min. Bolnik mora biti monitoriran, zaželeno je, da ima zdravnik izkušnje z IV aplikacijo adrenalina zaradi večjega tveganja za nastanek aritmij. Adrenalina ne apliciramo subkutano, saj se v tem primeru absorbira počasneje in slabše. Kontraindikacij za aplikacijo adrenalina v mišico ni. Kljub temu ocenjujejo, da se adrenalin aplicira le v desetini do tretjini primerov anafilaksij (16, 19, 20, 21).

Dodatni **kisik** dajemo bolniku s simptomi s strani dihal ali ob anafilaksiji s hipotenzijo (16, 17).

Zaradi vazodilatacije in povečane prepustnosti drobnih žil se lahko volumen plazme zmanjša za polovico. Zato so pomemben del zdravljenja anafilaksije **tekočine** in sicer intravenske kristaloidne ali koloide raztopine v odmerku **10 ml/kg i.v. v 10 - 20 minutah**, kar lahko po potrebi ponavljamo do 40 ml/kg. Če je potreba po tekočinah večja kot 40 ml/kg, dodamo inotropno podporo. O kontinuirani infuziji adrenalina posvetujemo s pediatričnim intenzivistom. (16, 17, 22, 29).

Inhalacija beta-2-agonista je koristna kot dodatno zdravljenje bronhospazma pri anafilaksiji, vendar je lahko dostop zdravila po tej poti otežen zaradi samega bronhospazma in zato ima intramuskularni adrenalin prednost tudi v tem primeru. Priporočen odmerek inhalacije salbutamola je 0,03 ml/kg (najmanj 0,25 ml, največ 1 ml). Kot dodatno zdravljenje angioedema grla damo bolniku inhalirati **adrenalin** v odmerku 0,5 ml/kg, največ 5 ml (v ampuli adrenalina je 1 ml adrenalina v koncentraciji 1 mg/ml) (16, 19).

Antihistaminiki oziroma H1 antagonisti so kompetitivni antagonisti histamina, le enega od mediatorjev anafilaksije. Antihistaminik pogosto damo otroku po stiku z alergenom ali ob pojavu kliničnih simptomov ali znakov alergične reakcije, čeprav ni jasnih dokazov za njihovo učinkovitost pri anafilaksiji. Kot monoterapijo jih uporabljamo le, kadar ni težav z dihanjem ali hipotenzije, torej ne pri anafilaksiji, ampak pri urtikariji. Vsekakor aplikacija antihistaminika ne sme povzročiti zakasnitve aplikacije adrenalina. Uporabljamo jih kot dodatno zdravljenje.

Glukokortikoidi niso zdravilo prvega izbora za zdravljenja anafilaksije, saj ne delujejo dovolj hitro. Tudi njihova učinkovitost pri zmanjševanju pojava zakasnelih anafilaksij ni bila prepričljivo dokazana. Otrokom glukokortikoide dajemo le izjemoma. Dobro delujejo npr. za preprečevanje velike lokalne reakcije po piku žuželke. Zato se lahko uporabijo le kot dodatno zdravilo. Glukokortikoidi so zelo redko lahko tudi vzrok anafilaksije, predvsem pri atopikih, torej pri otrocih, ki so jih predhodno že prejeli (18, 23).

Predhodno zdravljenje z antagonistami beta receptorjev lahko oteži zdravljenje anafilaksije. V tem primeru lahko ob znižanem krvnem pritisku in neučinkovitosti adrenalina apliciramo intravenozno glukagon (0,025 - 0,1 mg/kg TT, najvišji dovoljeni odmerek je 1 mg) (24, 25).

Obravnava otroka po anafilaksiji

Otroka z anafilaksijo je potrebno sprejeti v bolnišnico in opazovati, npr. po prizadetosti dihal vsaj 6 do 8 ur, po anafilaktičnem šoku pa vsaj 24 ur (11, 12). Pri nejasnih kliničnih znakih anafilaksije priporočamo določanje koncentracije triptaze v serumu, odvzetem 15 min do 2 uri po začetku anafilaksije in primerjavo z bazalno koncentracijo triptaze. Povišanje triptaze med reakcijo je zelo specifičen izvid za anafilaksijo. Odsotnost porasta triptaze ob reakciji ne izključuje anafilaksije (npr. pri anafilaksiji po hrani pri otrocih se triptaza le redko zviša (10)). Po epizodi anafilaksije priporočamo, da se otroka prednostno napotiti k pediatru z dodatnimi znanji s področja pediatrične alergologije, saj je potrebna čimprejšnja celostna alergološka obravnava. Dodatne preiskave (npr. kožne teste ali ponoven odvzem krvi za specifične IgE ali test aktivacije bazofilcev) izvajamo običajno kasneje, npr. 4 do 6 tednov po anafilaksiji zato, da se izognemo možnosti lažno negativnih rezultatov (16,19).

Pred odpustom otroka po anafilaksiji je potrebno starše in starejše otroke poučiti o ukrepih za zmanjšanje tveganja stika z alergenom in o samopomoči ob morebitni ponovni anafilaksiji. Nujna so natančna navodila glede uporabe samoinjektorja adrenalina, primerne položaja otroka in pomena takojšnjega klica nujni medicinski službi na številko 112. Samoinjektor adrenalina je priprava za enkratno apliciranje adrenalina v mišico, takoj ob pojavu anafilaksije, pred prihodom zdravniške ekipe. Vsaj ob prvem predpisu samoinjektorja adrenalina svetujemo domačim, starejšim otrokom in zaposlenim v šolah in vrtcih, ki skrbijo za otroka po anafilaksiji, da se udeležijo podrobnejšega izobraževanja o ukrepih ob anafilaksiji, ki ga regijsko organizirajo pediatri alergologi. Priporočamo, da sta ob otroku vedno dva veljavna samoinjektorja adrenalina in sicer iz več razlogov, kot je npr. v primeru vztrajajoče anafilaksije potreba po drugi aplikaciji adrenalina čez 5 do 15 minut (v nasprotno stegno), kar se utegne zgoditi v od 0 do 32 % bolnikov, pogosteje pri bolnikih z astmo, verjetnih nerodnosti ob aplikaciji samoinjektorja adrenalina in tudi zaradi relativno majhnih odmerkov adrenalina, ki jih večji otrok oziroma mladostnik z samoinjektorjem, ki je na voljo, prejme (16, 26, 27, 28).

Otrokom s težo med 7,5 kg in 25 kg predpišemo samoinjektorja adrenalina v odmerku 150 µg, otrokom težjim od 25 kg pa v odmerku 300 µg. Nujno je, da so otrok in starši poleg prejetja recepta za samoinjektorja adrenalina (kar je po navodilu alergologa sicer omogočeno v Sloveniji vsakemu zdravniku) deležni tudi dobrega rednega izobraževanja glede ukrepov ob anafilaksiji, izpolnitve individualnih pisnih navodil za ukrepanje ob anafilaksiji, dodatne alergološke diagnostike, zato se zdi smiselno, da samoinjektorje adrenalina predpisujejo otroku pediatri z dodatnimi znanji iz alergologije (Člani delovne skupine pediatrov alergologov). V izobraževanju otrok in njihovih skrbnikov o anafilaksiji je lahko v pomoč tudi spletna stran Društva za pomoč otrokom z imunskimi boleznimi <http://www.imuno.si/si/alergijske-bolezni/anafilaksija.html> (16, 8, 28).

Otroka lahko po anafilaksiji opremimo tudi s setom zdravil za samopomoč. Set zdravil naj vsebuje tablete antihistaminika in metilprednizolona v ustreznih odmerkih. Otrok mora imeti set vedno pri sebi in vsebino seta takoj zaužiti, če pride do stika z znanim alergenom oziroma ob prvih znakih blažje alergijske reakcije. Starše je potrebno opozoriti, da se mora ob simptomih in znakih prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema otroku najprej aplicirati adrenalin (16).

Praktični nasveti za obravnavo otroka z anafilaksijo

- a. Otrok ob anafilaksiji s prizadetostjo srčno-žilnega sistema (klinična slika hipotenzije), potrebuje veliko tekočin, mladostnik npr. 1 do 2 l fiziološke raztopine v 10 do 20 minutah, zato bo potreboval i.v. kanal, ki omogoča visok pretok FR, npr. oranžno označena i.v. kanilo (14 G), ki omogoči pretok 270 ml/min, sivo (16 G), ki omogoči pretok 180 ml/min ali celo več i.v. kanalov, preko katerih lahko tudi s pomočjo brizge pospešeno apliciramo tekočine. Za primerjavo, belo označen i.v. kanal (17 G) omogoča pretok tekočin 125 ml/min, zeleno označen (18 G) 80 ml/min, roza označen (20 G) pa 55 ml/min.
- b. **Otroka z astmo, ki je alergičen za živilo in razvije klinično sliko bronhoobstrukcije po zaužitju tega živila**, začnemo zdraviti po shemi za anafilaksijo. Začnemo z aplikacijo adrenalina intramuskularno, šele nato, če je potrebno, dodamo inhalacijo bronhodilatatorja. Bolniku nudimo dodaten kisik v polsedecem položaju (drugi stolpec slike 1)
- c. **Če ob otroku z izgubo zavesti oziroma hipotenziji posumite na anafilaksijo**, bodite pozorni na dodatne znake za anafilaksijo (npr. tahikardijo, koprivnico, bronhialno obstrukcijo, poudarjeno peristaltiko). Če namestite bradikardnega, potnega, bledega bolnika v Trendelenburgov položaj in se zatem bolnik počuti bolje, je šlo najverjetneje za vazovagalno reakcijo. V kolikor pa po namestitvi v Trendelenburgov položaj omotica in hipotenzija vztrajata, začnite zdraviti bolnika z intramuskularnim adrenalinom in fiziološko raztopino, tudi če ni dodatnih znakov anafilaksije. Posebej v takem primeru ne pozabite na odvzem seruma za določitev triptaze, npr. dve uri po začetku reakcije.
- d. **Če ima otrok po zaužitju alergena najprej bolečine v trebuhu in se je tudi prejšnja epizoda anafilaksije začela podobno**, torej s simptomi s strani prebavil, priporočamo čimprejšnjo aplikacijo adrenalina, ne da bi čakali druge simptome anafilaksije. Tudi pri bolnikih z astmo je potrebno imeti nižji prag za začetek zdravljenja po shemi za anafilaksijo (adrenalin intramuskularno, inhalacija bronhodilatatorja).

Zaključek

Temeljno zdravilo za zdravljenje anafilaksije pri otrocih in mladostnikih je adrenalin, ki ga apliciramo v mišico. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema. Ob anafilaksiji je potrebno oceniti njen vzrok, načrtovati preventivne ukrepe in nadaljnjo alergološko obravnavo, izdati individualna, pisna navodila za ukrepanje ob morebitni ponovni anafilaksiji ter predpisati adrenalin v samoinjektorju. Svojce, otroka in tudi druge, ki za otroka skrbijo v vrtcu ali šoli, je potrebno izobraziti glede prepoznave in ravnanja ob anafilaksiji. Tako medicinsko osebje kot tudi vse v domačem okolju je potrebno spodbujati k čimprejšnji aplikaciji adrenalina, ki je edino zdravilo, ki lahko reši potencialno življenjsko ogroženega otroka ali mladostnika ob anafilaksiji.

Reference

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6.
2. Bohlke K, Davis RL, De Stefano F, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 536–42.
3. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159–63.
4. Cardona V, Luengo O, Garriga T, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67: 1316–8.
5. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: stateofheart. *Pathobiology* 2007; 74: 121–32.
6. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. *Blood* 2007; 110: 2331–3.
7. Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, et al. IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women. *Allergy* 2006; 61: 921–7.
8. Vesel, T., Delovna skupina pediatrov alergologov, Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2015. Adrenalin v zdravljenju anafilaksije. Srečanje timov družinske medicine, zbornik
9. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of and Infectious Disease/Food Allergy Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391–7.
10. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 192–9.
11. Mehr S, Liew WK, Tey D, et al. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1390–6.
12. Golden DB. Patterns of anaphylaxis: acute and late phase features of allergic reactions. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 101–10.
13. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144–50.
14. Simons FE, Clark S, Camargo CA, Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 301–6.
15. Simons FER. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 837–44.
16. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857–71.
17. Nolan J, Baskett P. *ERC Guidelines for Resuscitation 2005*. Oxford: Elsevier, 2005.
18. Food Allergy and Anaphylaxis guidelines: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Dosegljivo na: <http://www.eaaci.org/foodallergyandanaphylaxisguidelines/Food%20Allergy%20-%20web%20version.pdf>
19. Simons FER, Arduso LRF, Bilo MB, et al. World anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587–93.
20. Gu X, Simons FE, Simons KJ. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 401–5.

21. Järvinen KM, Sicherer SH, Samson HA, et al. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 133-8.
22. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. Epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008; 359: 21-30.
23. Vesel T, Šilar M, Accetto M, et al. Hypersensitivity to glucocorticoids in children. In: Polič B, ed. Abstract book of 2nd Meeting of Middle-European Societies for Immunology and Allergology. 2013 Okt 10-13; Opatija, Hrvatska. Opatija; 2013.
24. Zaloga G, Delacey W, Holmboe E, et al. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. *Ann Int Med* 1986; 105: 65-6.
25. Javeed N, Javeed H, Javeed S, et al. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 383-4.
26. Noimark L, Wales J, DuToit G, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 284-92.
27. Campbell RL, Luke A, Weaver AL, et al. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 631-6.
28. Vesel T, Koren-Jeverica A, Emeršič N, et al. Smernice za obravnavo otroka in mladostnika z anafilaksijo. *Zdrav Vestn* 2014;6: 425-35.
29. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.

Izpuščaj pri otroku

Avtor: **Katarina Barbara Bajec**¹, dr. med.

1) Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 200 Maribor

Recenzent: dr. **Tina Plankar Srovin**², dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Vzbrsti (eflorescence) so temeljne bolezenske spremembe, ki jih opazujemo na koži ali sluznicah.

Pri otroku so najpogostejše infekcijskega vzroka, lahko pa so povezani tudi z alergijskimi (koprivnica), dermatološkimi (atopijski dermatitis, Tinea, seboroični dermatitis, ...), imunološkimi (npr. Henoch-Schonlein purpura, Kawasakijska bolezen) ali revmatskimi boleznimi (npr. dermatomiozitis, juvenilni idiopatski artritis) (1).

Večina otrok, ki jih starši pripeljejo na pregled v urgentno ambulanto ima jasen sindrom otroške virusne izpuščajne bolezni ali nespecifični virusni izpuščaj, redkeje gre za druge vrste bolezni (2). Pomembno je predvsem, da prepoznamo tiste izpuščajne bolezni, ki zahtevajo hitro prepoznavo in zdravljenje.

Za prepoznavo tistih, ki jih ne smemo spregledati je najlažje, da si jih razdelimo po kategorijah: petehialne/purpurične izpuščaje (kamor sodita akutna meningokokcemija, imunska trombocitopenična purpura (ITP)), eritematozne (sindrom toksičnega šoka) ter makulopapularne (Kawasakijska bolezen, anafilaksija ter pediatrični večorganski vnetni sindrom) (3).

V nadaljevanju posebej predstavim našete bolezni, ki jih mora poznati urgentni zdravnik ter še najpogostejše izpuščajne bolezni, s katerimi se pri svojem delu lahko sreča.

Pristop

Pristop je odvisen od stanja otroka (splošni vtis), v kolikor je otrok prizadet pristopamo po ABCDE pristopu. Če pa gre za stabilnega otroka, imamo čas za širšo anamnezo in natančen pregled. Potrebno je dodatno vprašati o epidemiološki anamnezi (stik z noricami, ošpicami, potovanja, stik z živalmi ipd.). Pozanimamo se tudi o prejšnjih boleznih, morebitnem jemanju zdravil, alergijah, prodromalnih in pridruženih simptomih. Zelo pomembna je časovnica nastanka izpuščaja, razporeditev in progres kožnih sprememb (širjenje izpuščaja).

Pregledamo celotnega otroka, naredimo splošni in specialni status. Dobro je potrebno pregledati kožo ter opredeliti izpuščaj, ne smemo pozabiti pregledati tudi sluznic. Glede na kožno površino delimo vzbrsti v 3 skupine:

V ravni koži najdemo:

- Liso (makulo, pego) – od kože se razlikuje le po barvi, ki je lahko rdeča (eritem), rjava, črna, rumena ali lividna (4).

Nad ravnjo kože:

- Keratoza – zadebelitev rožene plasti (najpogosteje na stopalih, dlaneh)
- Papula – trda vzbrst, ki meri manj kot 1 cm, če meri več, se imenuje plak
- Pustula – mehurček z gnojno vsebino
- Vezikula – mehurček z bistro ali krvavkasto tekočino
- Urtika – vzbrst, ki se praviloma pojavi hitro in izgine v nekaj urah, močno srbi.
- Petehija - krvavitev na koži/sluznici < 3 mm (na pritisk ne zbledi)
- Purpura - krvavitev na koži/sluznici 3 mm – 1 cm (na pritisk ne zbledi)
- Ekchimoza - krvavitev na koži/sluznici > 1 cm (na pritisk ne zbledi)

Pod ravnjo kože:

- Ragada – razpoka v koži, ki sega do meje med povrhnjico in usnjico.
- Ulkus - defekt rane, ki sega v podkožje ali globlje
- Nodus - trdna sprememba v globini (4)

Glede na prepoznavo vzbrsti lahko postavimo diferencialno diagnozo, kot že opisano v uvodu. V pomoč so nam tudi laboratorijske preiskave (hemogram, vnetni parametri, mikrobiološke preiskave).

Urgentne izpuščajne bolezni

Akutna meningokokcemija

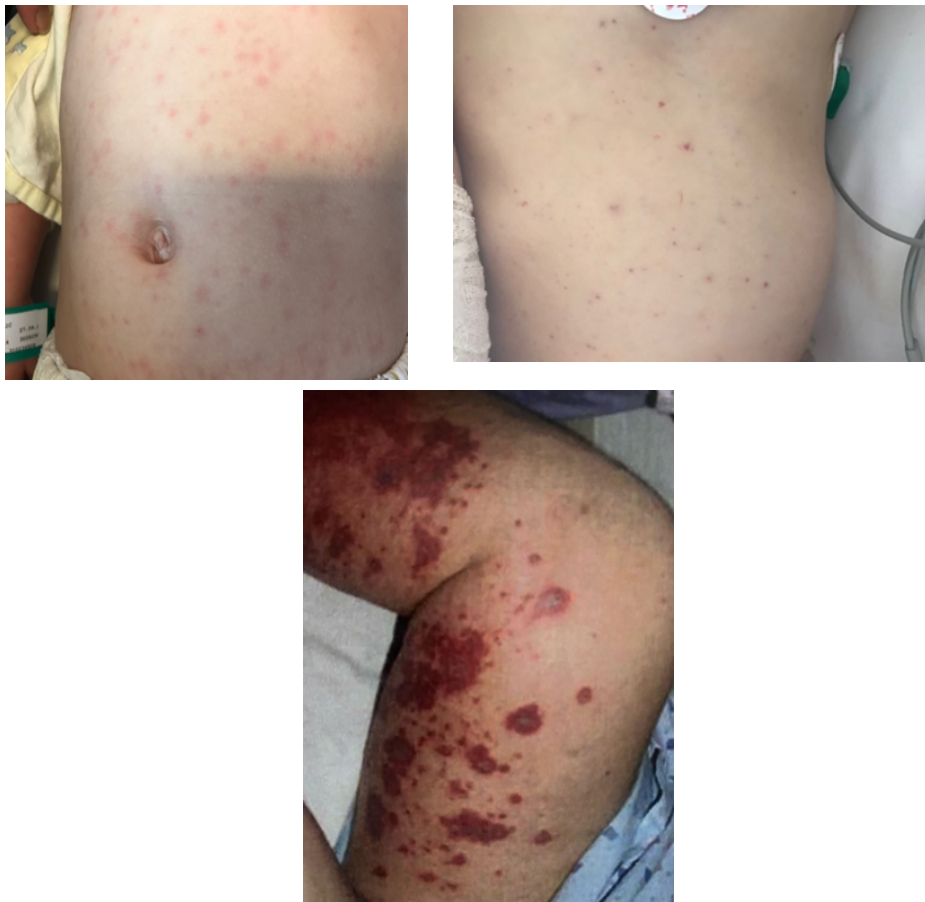
Gre za razsoj meningokoka po krvi, kar ima za posledico vročino in petehialni izpuščaj. Bolezen povzroča bakterija *Nisseria meningitidis*. Prenos je kapljičen, vendar le redki ljudje zbolijo. Bolezen se razvije pogosteje pri tistih s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami imunskega sistema (predvsem pomanjkanje končnega dela komplementa in asplenija). Največja pojavnost bolezni je pri otrocih do 1. leta starosti in adolescentih, pogosteje pozimi in zgodaj spomladi, sicer pa sporadično (5, 6).

Klasično se bolezen začne z nespecifičnim prodromom - kašelj, glavobol, bolečine v žrelu. Po nekaj urah pride do mrzlice, visoke vročine, bruhanja, glavobola s fotofobijo in bolečim vratom, bolečin v trebuhu, mišicah in sklepih. Pri večjih otrocih so lahko v ospredju izrazite bolečine v mišicah nog. Meningealni znaki niso vedno nujno prisotni. Bolezen hitro napreduje. Izpuščaj ni vedno prisoten, običajno se sprva pojavi iztisljiv makulopalularen izpuščaj (slika 1), ki kmalu postane petehialen (slika 2), kasneje se pojavi purpura. Ponavadi se začne na trupu in spodnjih okončinah, hitro pa se lahko razširi v obsežne purpure po celem telesu. Ob nadaljevanju bolezni se lahko pojavijo motnje zavesti, hipotenzija, septični šok, diseminirana intravaskularna koagulacija, multiorganska odpoved in smrt (6,7).

Zaradi izredno hitrega progressa in slabe prognoze (smrtnost pri fulminantni obliki bolezni je kljub antibiotičnemu zdravljenju do 70 %), je lahko otrok mrtev znotraj nekaj ur. Zato je bolezen treba hitro klinično prepoznati in ob podpornem zdravljenju sepse čim prej začeti z antibiotičnim zdravljenjem s cefalosporinom III. generacije (npr. cefotaksim 200 mg/kg/dan ali ceftriakson 100 mg/kg/dan). Če je le možno prej odvezamo kri za mikrobiološko diagnostiko (5, 6). V nekaterih državah priporočajo ob sumu na meningokokno okužbo dajanje antibiotika že na terenu, vendar pa Cochranova metaanaliza ni podala zanesljivega dokaza o učinkovitosti omenjenega ukrepa (8). Vsi, ki so bili v tesnem kontaktu z bolnikom (stik z izločki dihal brez zaščitne opreme) potrebujejo

preventivno antibiotično zdravljenje (odrasli rifampicin 600 mg 2x1, otroci 10 mg/kg/12h 2 dni ali ciprofloksacin 500 mg v enem odmerku ali za nosečnice ceftriakson 250 mg 1x odmerek i.m.) (6).

Slika 1: **Progres izpuščaja pri meningokokcemiji** (osebni arhiv Plankar Srovin, 7)



Imunska trombocitopenična purpura (ITP)

Gre za imunsko trombocitopenijo, ki je posledica povečane razgradnje trombocitov zaradi protiteles usmerjenih proti lastnim trombocitnim antigenom. Najpogosteje se pojavlja pri otrocih starih 2-5 let, večinoma en ali več tednov po virusni okužbi in pri 80-90 % izzveni spontano v 6 - 9 mesecih. Klinično se kaže z asimptomatsko purpuro ali petehijo najpogosteje na spodnjih udih, lahko zajame tudi celo telo. V laboratoriju je vidna izolirana trombocitopenija. Pomembno je, da pogledamo tudi sluznice in prepoznamo t.i. mokro purpuro (petehije/krvavitve na sluznicah). Prisotna je lahko krvavitve iz nosu, dlesni, pri starejših puncah močnejše menstruacije. Življenjsko ogrožujoče so krvavitve intrakranialno in iz gastrointestinalnega trakta. Zdravljenje je večinoma podporno, za zdravljenje z intravenskimi humanimi imunoglobulini se odločimo ob mokri purpuri (9).

Slika 2: Purpura spodnje okončine pri ITP (7)



Sindrom toksičnega šoka (STŠ)

Gre za akutno, življenje ogrožajočo bolezen, ki jo povzročata toksina bakterij *S. aureus* in *S. pyogenes*. Stafilokokni STŠ se pojavlja predvsem pri mladih ženskah in je povezan z uporabo tamponov pri menstruaciji. Lahko pa do sindroma pride tudi pri otrocih po okužbi zaradi raznih relativno benignih ran (ob poškodbi, operaciji, običajno 2 dni po posegu oz. poškodbi) ali ob opeklinah (7).

Za bolezen je značilna hitro nastala visoka vročina z mrzlico ter izpuščaj kože. Gre za difuzno rdečino kože, ki ji po 1-2 tednih sledi luščenje kože na dlaneh in podplatih (slika 3). Prisotna je hiperemija konjunktiv, slabost, bruhanje, driska, bolečine v mišicah, hipotenzija, zmedenost, multiorganska odpoved. Bolezen lahko hitro napreduje v hipotenzijo, večorgansko odpoved in celo smrt. (7)

Slika 3: Izpuščaj in luščenje kože dlani pri STŠ (7).



Za postavitev diagnoze obstajajo diagnostični kriteriji: vročina $> 38.9^{\circ}\text{C}$, hipotenzija, izpuščaj, luščenje kože 1-2 tedna po začetku bolezni, prizadetost vsaj treh organskih sistemov (prebavila: driska, bruhanje; mišice: mialgije; sluznice: eritem, hiperemija; ledvična okvara; jetra: povišane vrednosti bilirubina in transaminaz; kri: trombocitopenija pod $100 \times 10^9/\text{L}$; osrednje živčevje: motnja zavesti) ter odsotnost drugih vzrokov oz. povzročiteljev (za stafilokokni STŠ) oz. osamitev

streptokoka iz sterilnega (potrjena diagnoza) ali nesterilnega mesta (verjetna diagnoza) za streptokokni STŠ (7).

Najpomembnejše je podporno zdravljenje – zaradi šoka so pogosto potrebne velike količine tekočin in tudi vazopresorjev. Potrebna je oskrba kirurških ran in odstranitev morebitnih žarišč (npr. tampona, kirurška oskrba ran). Stafilokokni STŠ zdravimo s kombinacijo flukloksacilina in klindamicina, streptokokni STŠ pa s kombinacijo penicilina in klindamicina. Poročajo tudi o dobrem odzivu na terapijo z intravenskimi imunoglobulini pri hudih oblikah bolezni (7).

Kawasakijeva bolezen

Gre za sistemski vaskulitis srednje velikih žil, ki prizadene predvsem otroke do 5. leta starosti. Bolezen značilno poteka v treh fazah. Prva (akutna) faza traja 7-14 dni, vročina je intermitentna in visoka, otrok je razdražljiv, prisotni so zgoraj naštetih diagnostični simptomi, lahko tudi znaki mio/perikarditisa. Subakutna faza traja do 4.-6. tedna, zanjo so značilni luščenje kože prstov, trombocitoza in razvoj anevrizem koronarnih arterij, kar je glavni in najnevarnejši zaplet te bolezni. Tretja faza traja do konca 3. meseca in jo zaznamuje normalizacija simptomov in znakov. Manjše anevrizme koronark večinoma izginejo, večje pa se lahko še razširijo in lahko pride do srčnega infarkta (10).

Bolezen zdravimo z intravenskimi imunoglobulini ter sprva visokimi in nato nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline. Če z zdravljenjem dosežemo klinično izboljšanje in upad vročine pred desetim dnevom bolezni, se verjetnost pojava anevrizem na koronarnih arterijah zmanjša s preko 20 % na 3 % (10).

Tabela 1: Diagnostični kriteriji za Kawasakijevu bolezen

Obvezno	Vročina vsaj 5 dni
Vsaj 4 od 5 znakov:	<ul style="list-style-type: none">● Bilateralna konjunktivalna injekcija.● Spremembe na ustni sluznici (eritem ustnic/orofarinksa, razpokane ustnice, malinast jezik)● Povečana bezgavka na vratu● Edem rok/stopal, eritem dlani/podplatov, luščenje● Izpuščaj (difuzen, polimorfen, makularen, makulopapularen, lahko ima tudi videz urtike/škarlatinke/ošpic)

Pediatrični večorganski vnetni sindrom (angl. *Multisystem Inflammatory in Children Sindrom MIS – C*)

Je sistemska bolezen, ki se kaže z vročino in prizadetostjo večih organov. Pojavi pri manj kot 1 % otrok, ki prebolijo okužbo s SARS-CoV-2. Večinoma se razvije od 2 do 6 tednov po preboleli okužbi, ki je pogosto blaga ali celo brezsimptomna. Najbolj pogosto zbolevalo predhodno zdravi otroci, stari od 8 do 11 let. Patofiziološko gre za citokinsko nevihto ob postinfekcijskem imunsko posredovanem dogajanju. Diagnoza temelji na kliničnih in laboratorijskih merilih, ki jih je predstavil ameriški Center za nadzor in preprečevanje okužb (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) in podatku o preboleli okužbi ali stiku s SARS-CoV-2 (Tabela 2) (11). Najpogosteje se izrazi s povišano telesno temperaturo, gastrointestinalnimi simptomi in izpuščajem,

prizadeti pa so lahko različni organski sistemi. V poteku MIS-C je najhujša in najpomembnejša prizadetost kardiovaskularnega sistema, ki se običajno pojavi tretji do šesti dan bolezni. Bolezen lahko posnema Kawasakijevo bolezen, bakterijsko sepsa, streptokokni in stafilokokni toksični šok sindrom, meningitis, miokarditis in virusne okužbe, akutno okužbo s SARS-CoV-2, sistemske vezivnotkivne bolezni in sistemske oblike juvenilnega idiopatskega artritis. V laboratorijskih izvidih otrok z MIS-C najbolj izstopajo izrazito povišane vrednosti vnetnih parametrov, značilna je blaga anemija, limfopenija in trombocitopenija. Pogosto so prisotne povišane vrednosti serumskih transaminaz in hiponatremija. Ob sumu na MIS-C moramo vedno preveriti vrednosti troponina in čimprej opraviti UZ srca ter posneti EKG. Za zdravljenje se v prvi vrsti priporoča imunomodulatorno zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini, glukokortikoidi oz. njihova kombinacija, ob neučinkovanju ali hudih oblikah pa zaviralec interleukina 1 (IL-1), anakinra (12).

Tabela 2: Definicija primera MIS-C, povzeta po smernicah ameriškega Centra za nadzor bolezni – CDC (11)

Starost manj kot 21 let		
IN TT nad 38°C ≥ 24 h ali subjektivni občutek vročine ≥ 24 h		
IN klinična slika prizadetosti ≥ 2 organov		
<ul style="list-style-type: none"> ● Gastrointestinalni sistem: bolečina v trebuhu, bruhanje/driska, hepatopatija ● Kardiovaskularni sistem: znaki prizadetosti srca (miokarditis/perikarditis/valvulitis - vključno s patološkim UZ srca ali povišanim troponinom/pro-BNP) ● Hematološki sistem: citopenije, koagulopatija ● Respiratorni sistem: povečano dihalno delo, kašelj, tahipneja 	<ul style="list-style-type: none"> ● Koža in sluznice: malinast jezik, razpokane ustnice, pordelo žrelo, izpuščaji, konjunktivitis ● Nevrološki sistem: glavobol, razdražljivost, sprememba mentalnega statusa, paraliza možg. živcev ● Okončine: rdečina dlani in podplato, edemi ● Bezgavke: povečane (običajno vratne) 	
IN laboratorijski kazalci vnetja (≥ 1)		
CRP ↑	D-dimer ↑	nevtrofilija
SR ↑	ferritin ↑	limfopenija
PCT ↑	LDH ↑	hipoalbuminemija
fibrinogen ↑	IL-6 ↑	
IN povezava s SARS-CoV-2 (karkoli od spodaj naštetega)		
<ul style="list-style-type: none"> ● pozitiven bris nosno-žrelnega prostora na SARS-CoV-2 ● pozitivna serologija na SARS-CoV-2 ● pozitiven antigenski test ● izpostavljenost covid-19 znotraj 4 tednov 		
<p>IN izključitev drugih diagnoz (sepsa, sindrom toksičnega šoka, Kawasakijeva bolezen, HLH/MAS, virusne okužbe (CMV, EBV, adenovirus, coxsackievirus, ...), bakterijski enterokolitis, apendicitis, SLE, vaskulitisi, ...)</p> <p>HLH/MAS: hemfagocitna limfohistiocitoza/sindrom aktivacije makrofagov; CMV: citomegalovirus; EBV: virus Epstein-Barr; SLE: sistemska lupus eritematozus</p>		

Anafilaksija

Gre za sistemsko preobčutljivostno reakcijo, ki se razvije v minutah in lahko prizadene več organskih sistemov. Kožna reakcija (urtike, rdečice, srbenje) je prisotna v približno 80 %, spremlja jo prizadetost enega ali več drugih organskih sistemov (sluznice, gastrointestinalni trakt, dihalni in kardiovaskularni sistem, osrednje živčevje). Diagnoza je klinična (13). Anafilaksijo zdravimo s takojšnjo aplikacijo neredčenega adrenalina i.m. 0.01 mg/kg TT (max 0,5 mg) (ponavljamo lahko na 5-10 min), ob neuspešnosti razmislimo o aplikaciji adrenalina iv. 1 mcg/kg TT v bolusu). Apliciramo tekočine 10-20 ml/kg, antihistaminik klemastin 0.025 mg/kg TT, glukokortikoid hidrokortizon 4 mg/kg, 100 % kisik, ob stridorju lahko apliciramo inhalacije adrenalina 0,4 ml/kg, ob bronhoobstrukciji pa bronhodilatatorje. Otroka po anafilaktični reakciji vedno napotimo v bolnišnico. Pomembno je, da anafilaksijo ločimo od akutne urtikarije, kjer je prizadeta samo koža, urtike nastajajo počasi, več ur in lahko trajajo tudi več tednov (13).

Ostale izpuščajne bolezni pri otrocih

V tabelah 3 - 5 so strnjeni opisi ostalih izpuščajnih bolezni pri otrocih, s katerimi se lahko srečamo v urgentni ambulanti.

Tabela 3: Pregled ostalih infekcijskih izpuščajnih bolezni (7,14,15)

Bolezen	Povzročitelj	Izpuščaj	Druge težave	Zdravljenje
Ošpice	Morbilivirus	Makulopapulozen, za ušesi/na glavi in nato navzdol, 3-4 dni po vročini.	Visoka vročina, prehladni znaki, konjunktivitis, Koplíkove pege, makulopapulozni izpuščaj.	V primeru zapletov (pljučnica, otitis media, encefalitis) hospitalizacija, sicer simptomatsko. Pri neimunih v 96h od stika cepljenje ali prejem protiteles.
Norice (vodene koze)	Varicella zoster virus	Srbeč vezikulozen izpuščaj po obrazu ter trupu, ki prehaja v pustule in kraste, izpuščaji so v različnih fazah.	Povišana temperatura in slabo počutje.	Aciklovir pri imunsko oslabljenih otrocih in otrocih z atopijskim dermatitisom. Imunsko oslabljeni otroci lahko do 96h po stiku prejmejo specifična protitelesa.
Rdečke	Rubella virus	Makulopapulozen izpuščaj najprej po obrazu in vratu, nato na trupu.	Blaga vročina in povečane bezgavke.	Simptomatsko. Problematična je okužba v nosečnosti, ki lahko povzroči hude okvare ploda.
Peta bolezen (Infekciозni eritem)	Parvovirus B19	Rdečica lic, mrežast/čipkast izpuščaj po izteznih delih udov. Par dni po vročini.	Začne se s prehladom, glavobolom in vročino.	Simptomatsko. Problematična je okužba pri bolnikih s hemolitično anemijo, pri katerih lahko povzroči aplastično krizo in nosečnicah, pri katerih lahko povzroči hidrops ploda.

Šesta bolezen (Eksantema subitum)	Humani herpes virus 6 in 7	Makulozen izpuščaj po obrazu in trupu, ki se pojavi ob padcu vročine.	Visoka vročina.	Simptomatsko.
Bolezen rok, nog in ust	Enterovirusi	Vežikule na dlaneh, podplatih, ustih, stegnih, zadnjici.	Lahko vročina in slabo počutje.	Simptomatsko.
Škrlatinka	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Eritematozen, hrapav izpuščaj (kot smirkov papir), po trupu, nato vratu in okončinah, Pastijev znak. Na obrazu Filatov trikotnik. Kasneje luščenje kože.	Pordelo žrelo, povečani in obloženi tonzili, visoka vročina, slabo počutje, malinast jezik.	Penicilin pri streptokokni škrlatinki. Flukloksacilin pri stafilokokni škrlatinki.
Izpuščaj ob virozi	Katerakoli virusna bolezen	Običajno makulozen ali makulopapulozen.	Odvisno od pridružene virusne bolezni.	Simptomatsko.
Amino-penicilinski izpuščaj	Prejemanje aminopenicilinskih antibiotikov in virusna bolezen (najpogosteje ob infekcijski mononukleozii)	Makulopapulozen.	Odvisno od pridružene virusne bolezni.	Spontano izzveni v 1-2 tednih.
Impetigo	<i>Streptococcus pyogenes</i> ali <i>Staphylococcus aureus</i>	Mehurčki in kraste, najpogosteje na obrazu, lahko tudi na rokah, vratu in lasišču.	/	Lokalni antibiotik. Pri razširjeni ali hitro napredujoči obliki sistemski antibiotik.
Erythema migrans	<i>Borrelia burgdorferi</i>	En ali več kolobarjastih izpuščajev.	Običajno ne, lahko utrujenost, glavobol, bolečine v mišicah, sklepkih.	Solitarni <i>erythema migrans</i> : penicilin/amoksicilin/azitromicin Multipli <i>erythema migrans</i> : ceftriakson

Tabela 4: Pregled pomembnih imunsko povzročenih izpuščajnih bolezni (16)

Bolezen	Izpuščaj	Druge težave	Zdravljenje
Henoch-Schonlein purpura	Neiztisljiva, tipna purpura na koži v obliki majhnih petehij do velikih ekhimoz, predvsem na spodnjih udih in zadnjici.	Splošna utrujenost, lahko povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, bruhanje, driska prizadetost ledvic, artralgijs/artitis.	Pri blažjih oblikah simptomatsko, pri težjih potekih (prizadete ledvice, črevo) kortikosteroidi, druga imunomodulatorna zdravila.
Dermatomiozitis	Izpuščaj na obrazu - modrikasto (heliotropno) obarvanje vek s periorbitalno otekline ter drobno luščiči, rdečkasti plaki (Gottronove papule) na ekstenzijskih delih sklepov. Redko se pojavijo znaki kožnega vaskulitisa.	Postopen začetek bolezni z nespecifičnimi znaki ter napredujoča mišična oslabelost in kožni izpuščaj.	Kortikosteroidi in imunomodulatorna zdravila.
Juvenilni idiopatski artritis (JIA)	Izpuščaj se lahko pojavi pri sistemskem JIA, je blede-rožnat makulozen ter se pojavi ob porastu telesne temperature (TT) in poblede ob padcu. Pri ostalih oblikah JIA je redek.	Povišana TT, vnetje enega ali več sklepov, lahko vnetje oči, slabo počutje, utrujenost.	Nesteroidni antirevmatiki, imunosupresivna in imunomodulatorna zdravila.
Sistemski erimatozni lupus (SLE)	Značilen je metuljast, erimatozen izpuščaj na licih in korenu nosu, ki pogosto nastane po izpostavljenosti sončnim žarkom. Izpuščaj se lahko pojavi tudi na drugih delih telesa (rokah, vratu, zgornjem delu trupa). Lahko se pojavijo vaskulitične spremembe (purpura, marmorirana koža).	Lahko razjede na sluznici, artritis, ledvična prizadetost, prizadetost perifernega in centralnega živčnega sistema, plevritis, perikarditis.	Sistemski kortikosteroidi, hidroksiklorokin/klorokin, imunosupresivna zdravila.

Tabela 5: Pregled pomembnih dermatoloških bolezni pri otrocih (17,18,19,20)

Bolezen	Povzročitelj	Izpuščaj	Druge težave	Zdravljenje
Tinea	Glive (dermatofiti)	Ostro omejene okrogle rožnate spremembe z bolj bledim središčem, na lasišču ter različnih predelih kože.	Srbečica izpuščaja.	Lokalni ali sistemski antimikotik.
Scabies	Parazit (pršica)	Majhne rdečkasto rjave papule prekrite z drobno krastico.	Značilno je močno srbenje, ki se okrepi na toploti.	5 % permetrin/ 10 % krotamiton/ žveplo v hladilnem mazilu + higiena
Atopijski dermatitis	Imunski sistem	Ekcematoidna žarišča na licih, čelu in v lasišču. Kasneje v otroštvu lihenificirani plaki v pregibih velikih sklepov.	Gre za srbeč izpuščaj, ki vztraja dalj časa. Celotna koža je suha.	Odvisno od izraženosti bolezni: negovalna mazila, krajši čas tudi kortikosteroidi, pri hujših oblikah imunomodulatorna zdravila.
Kontaktni (alergijski ali nealergijski)	Imunska reakcija	Rdečina kože, s papulami, lahko tudi vezikulami in krastami. Neostro omejene spremembe, ki jih spremlja močno srbenje.	Lahko gre za akutno, subakutno ali kronično obliko, pri kateri izpuščaji trajajo dlje. Za urgenco je pomembna predvsem akutna oblika.	Odstranitev alergena, hladni obkladki, kortikosteroidna mazila in sistemski antihistaminiki.
Seboroični dermatitis	Kombinacija povečane produkcije epidermalnih lipidov in kolonizacije s kvasovkami/kožnimi plesnimi.	Ostro omejeni eritemi nepravilnih oblik, ki se drobno luščijo. Lahko po lasišču ali po celotni koži.	/	Odstranitev luščecih se oblog v lasišču s hladilnim mazilom ali oljno kapo za 24h. Po potrebi azolni antimikotik lokalno. Pri hujšem vnetju lahko kortikosteroidna mazila.
Plenični izpuščaj	Nealergijsko iritativno vnetje	Koža je pordela in vlažna, spremembe so ostro omejene. V naslednjih dneh se pojavi luščenje.	Lahko superinfekcija (glivična, bakterijska) in poglobitve vnetja.	Nega kože.

Reference

1. Rayala B, Morrell D. Common skin conditions in Children: Skin infection. *FB Essent* 2017; 453: 26-32.
2. Young TK, Oza VS. Exanthematous Eruptions in Children. *Pediatr Ann* 2020; 49 (3):e116-e123.
3. Emrap: Approach to pediatric rash [internet]. Burbank: Em: Rap.org. [citirano 2022 Jul 02]. Dosegljivo na: <https://www.emrap.org/corependium/chapter/reci29pfvdIFMAKvQ/Approach-to-Pediatric-Rashes#h.ej09xni10jt1>
4. Kansky A. Propedeutika. V: Kansky A. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009: 20-29.
5. Juwairriyyah AS, Muhammad A.A. Meningococemia. [Internet]: StatPearls: 2022. [citirano 2022 Jul 02]: Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534849/>
6. Strle F. Okužbe osrednjega živčevja. V: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2022: 199-233.
7. Pokorn M, Stadler S. Vročina in izpuščaj pri otroku v Šola urgence: Zbornik 4. letnik. Bled: Slovensko združenje za urgentno medicino projekt Šola urgence; 2016.
8. Sudarsanam TD, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 14; 6(6): CD005437. doi: 10.1002/14651858.
9. Rajič V, Benedik Dolničar M, Jazbec J. Bolezni krvi in krvotvornih organov. V: Kržišnik C. *Pediatrija*. Ljubljana: DZS; 2014: 422-423.
10. Pokorn M. Kawasakijeva bolezen. V: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2022: 149-151.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Atlanta: CDC; 2021 [citirano 2022 Maj 13]. Dosegljivo na: [Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children \(MIS-C\) | CDC](#)
12. Prunk Križanec P, Plankar Srovin T. Posebnosti covid-19 pri otrocih. V: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2021, Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2021: 222–32.
13. Konsenz o anafilaksiji - dogovor med različnimi strokami v Sloveniji. Golnik: 2015.
14. Arnez M. Infekcijske bolezni. V: Kržišnik C. *Pediatrija*. Ljubljana: DZS; 2014: 595-631.
15. Arnez M. Izpuščajne bolezni. V: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2022: 129-151.
16. Avčín T, Toplak N. Revmatske bolezni v razvojnem obdobju. V: : Kržišnik C. *Pediatrija*. Ljubljana: DZS; 2014: 285-311.
17. Dolenc Voljč M. Glivične kožne bolezni. V: Kansky A. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009: 73-91.
18. Dolenc Voljč M, Kansky A. Parazitne kožne bolezni. V: Kansky A. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009: 102-113.
19. Lunder T. Alergijske in reaktivne kožne bolezni. V: . V: Kansky A. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009: 139-153.
20. Dragoš V. Osnove otroške dermatologije – El. knjiga. [internet]. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2015. [citirano 31.7.2022]. Dosegljivo na: <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-G6GL65RS/6e4b4dbe-e98c-49b5-bc5e-3ee01890decdf/PDF>

Otrok z bolečino v trebuhu

Avtor: **Anže Merhar**, dr. med.

1) Urgentni kirurški blok, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Recenzent: **Minca Mramor**², dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Akutne bolečine v trebuhu pri otrocih trajajo manj kot 5 dni in predstavljajo enega izmed najpogostejših vzrokov za urgentni pregled otrok in sprejem v bolnišnico. Predstavljajo 5 - 10 % nujnih pregledov otrok v urgentnih ambulantah, kirurški vzroki so prisotni v približno 2 % teh otrok. Kljub temu da je večina vzrokov samoomejujočih in benigne narave, pa je v nekaterih primerih potrebna hitra diagnoza in zdravljenje. Bolečine lahko izvirajo iz trebušnih ali zunajtrebušnih organov, lahko pa predstavljajo sistemsko nujno stanje. Simptomi in znaki, ki povečajo možnost kirurškega vzroka poleg bolečine vključujejo bruhanje žolčne vsebine, krvave driske, trd in napet trebuh, odsotnost peristaltike. Otrokova starost nam lahko pomaga pri diferencialni diagnozi. Pri dojenčkih in malčkih ne smemo pozabiti na prirojene anomalije in druge vzroke vključno z malrotacijo, kilami, Meckelovim divertiklom in intususcepcijo. Pri šolskih otrocih so bolj pogosti infekcijski vzroki za bolečino (gastroenteritis, kolitis, respiratorne infekcije, uroinfekt). Pri ženskah v adolescentni dobi moramo v diferencialni diagnozi pomisliti tudi na pelvično vnetno bolezen, nosečnost, rupturo ovarijske ciste in torzijo jajčnika.

Zaradi različnih možnih vzrokov, ki se pojavljajo v razponu od popolnoma nenevarnih (večinoma) do življenje ogrožajočih (redko), je potreben strukturiran pristop z natančno anamnezo in celotnim kliničnim pregledom. Omejitve pri pridobivanju anamneze pri dojenčkih in malih otrocih lahko otežijo našo obravnavo. Ob tem je potrebno omeniti, da je klinični pregled pogosto potrebno ponoviti, saj ob prvotnem pregledu klinična slika lahko še ni polno razvita. Začetne laboratorijske preiskave vključujejo kompletno krvno sliko z določitvijo sedimentacije eritrocitov, CRP, analizo urina in test nosečnosti. Nativni rentgen trebuha nam lahko pomaga diagnosticirati konstipacijo in obstrukcijo, za ultrazvok se odločimo ob sumu na apendicitis, pankreatitis, holecistitis, ovarijsko cisto, torzijo jajčnika, pelvično vnetno bolezen. Najpogostejši vzrok za akutno bolečino v trebuhu je gastroenteritis, apendicitis pa predstavlja najpogostejši vzrok, kjer je potrebno kirurško zdravljenje (1, 2, 3).

Patogeneza

Abdominalno bolečino lahko razdelimo v tri kategorije: visceralno (splanhnično), parietalno (somatsko) in preneseno bolečino. Visceralni bolečinski receptorji, ki so locirani v visceralnem peritoneju, intestinalni miškulaturi in mukozi votlih organov se odzivajo na mehanske in kemične dražljaje (npr. raztezanje, tenzija, ishemija). Visceralna živčna vlakna so nemielinizirana in potekajo v hrbtnjačo bilateralno na več nivojih, zato je boleča topa, slabo omejena. Vzrok bolečine v spodnjem delu požiralnika in želodcu se kaže z bolečino v epigastriju, tanko črevo povzroči bolečino periumbilikalno, debelo črevo pa v infraumbilikalni regiji. Somatoparietalna živčna vlakna

so locirana v parietalnem peritoneju, mišičju in koži. Raztezanje, ishemija, vnetje peritoneja stimulira živčna vlakna, ki so mielinizirana in se prenašajo v hrbtenjači ipsilateralno, zato je bolečina ostra, lokalizirana in močna, gibanje tako bolečino poslabša. Prenesena bolečina je dobro lokalizirana, vendar se nanaša na bolečino, ki je oddaljena od mesta izvora. Nastane zaradi združevanja večih aferentnih nevronov v hrbtenjači iz različnih lokacij. Tako se lahko draženje diafragme kaže kot bolečina v rami oz vratu (1, 4).

Etiologija

Akutna bolečina v trebuhu je lahko posledica zelo širokega spektra kirurških in nekirurških stanj. V nadaljevanju bomo obravnavali pogosta in življenje ogrožajoča stanja. Med življenje ogrožajoča stanja spadajo krvavitve, obstrukcije, perforacije gastrointestinalnega trakta ali intraabdominalnih organov. Možni so tudi ekstraabdominalni vzroki za bolečino v trebuhu (npr. diabetična ketoacidoza, hemolitično uremični sindrom, miokarditis ...). Med pogoste vzroke za bolečino v trebuhu spadajo gastroenteritis, konstipacija, sistemske virusne infekcije, infekcije zunaj gastrointestinalnega trakta (streptokokni faringitis, pljučnica spodnjih lobusov, uroinfekti), mezenterijski limfadenitis, kolike pri dojenčku (1).

Tabela 1: Vzroki akutnih bolečin v trebuhu glede na starostna obdobja in stopnjo nujnosti obravnave (3).

Kirurški vzrok (potrebna je nujna obravnava)	Nekirurški vzrok (potrebna je nujna obravnava)	Nekirurški vzrok (obravnavati ni nujna)
0 - 6 mesecev		
ukleščena ingvinalna kila	sepsa	dojenčkove kolike
intususcepcija	gastroenteritis z zmerno do hudo dehidracijo	gastroezofagealna refluksna bolezen
malrotacija in volvulus črevesja	okužba sečil	zaprtje
zapora prebavil		alergija na kravje mleko
6 mesecev - 5 let		
apendicitis	diabetična ketoacidoza	zaprtje
malrotacija in volvulus črevesja	ledvični kamni	akutni gastroenterokolitis
intususcepcija	akutni pankreatitis	prehranske alergije in intolerance
	ulkusna bolezen z zapleti	okužba zgornjih dihal
	bakterijske okužbe: <ul style="list-style-type: none"> ● pljučnica ● vnetje srednjega ušesa ● streptokokni tonzilofaringitis ● akutni gastroenterokolitis ● okužba sečil 	

5 - 18 let		
apendicitis	diabetična ketoacidoza	akutni gastroenterokolitis
akutni holecistitis	ledvični kamni	zaprtje
torzija testisa	akutni pankreatitis	mezenterijski limfadenitis
torzija ovarija	ulkusna bolezen z zapleti	infekcijska mononukleoza
zapora tankega črevesja zaradi adhezij	hemolitično - uremični sindrom	okužba zgornjih dihal
vkleščena ingvinalna kila	bakterijske okužbe: <ul style="list-style-type: none"> ● pljučnica ● vnetje srednjega ušesa ● streptokokni tonzilofaringitis ● akutni gastroenterokolitis ● okužba sečil 	Henoch-Shönlein purpura
volvulus črevesja		ulkusna bolezen
zapleti kronične vnetne črevesne bolezni		zastrupitev s hrano
		bolečine ob menstruaciji ali ovulaciji
		spolno prenosljive bolezni

Klinična obravnava

Pri obravnavi otroka z bolečino v trebuhu je najprej potrebno oceniti stanje otroka, prepoznati in ustrezno ukrepati v kolikor gre za življenje ogrožajoče stanje. Ključnega pomena je natančna anamneza in ponavljajoči klinični pregledi. Za določitev diagnoze so pogosto potrebne laboratorijske preiskave krvi in urina ter dodatne radiološke preiskave. V nekaterih primerih je lahko diagnoza negotova, takrat je potrebna hospitalizacija in dodatne preiskave (1).

Anamneza

Pri jemanju anamneze so pomembna vprašanja o pričetku simptomov, načinu nastanka bolečine (nenadoma, postopoma), lokaciji, migracij, intenzivnosti in karakterju bolečine (ostra, topa, krčevita, pekoča), faktorjih, ki bolečino olajšajo oz. poslabšajo in drugih pridruženih simptomih (povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje, driska ...).

Olajšanje bolečine po bruhanju nakazuje vzrok v tankem črevesju, medtem ko olajšanje bolečine po odvajanju kaže na vzrok v debelem črevesju. Mlajši otroci in dojenčki, ki še ne govorijo, se pogosteje prezentirajo z napredovalo stopnjo bolezni. Za razliko od kirurških vzrokov, kjer bolečini v trebuhu sledi bruhanje, se pri nekirurških vzrokih bruhanje pojavi pred bolečino.

Pri novorojenčkih in dojenčkih, ki prezentirajo z bruhanjem žolčne vsebine, moramo upoštevati možnost obstrukcije črevesja. Odvajanje tekočega blata je pogosto povezano z gastroenteritisom ali

zastrupitvijo s hrano, čeprav je lahko posledica tudi drugih stanj. Prisotnost krvave driske nakazuje bolezen debelega črevesja ali infekcijski enterokolitis. Blato, ki spominja na ribezov žele, je pogosto povezano z intususcepcijo. Nezmožnost odvajanja blata in vetrov lahko nakazuje obstrukcijo črevesja, dizurične težave pa infekcijo sečil. Prisotnost kašlja, bolečin v prsnem košu, težke sape in pospešena frekvenca dihanja je lahko povezana z vzrokom v prsnem košu.

Pomembna so tudi vprašanja o morebitnih poškodbah trebuha, predhodnih operacijah oz. boleznih, družinska anamneza, pri mladostnicah ne smemo pozabiti na ginekološko anamnezo (1).

Tipičen vzorec bolečine ob nekaterih stanjih:

- gastritis, želodčni ulkus se kaže z bolečino v epigastriju;
- hepatitis, holecistitis se kaže z bolečino pod desnim rebrih lokom;
- pankreatitis se kaže z bolečino periumbilikalno oz. v epigastriju, ki se lahko širi v hrbet;
- gastroenteritis se kaže z difuzno bolečino preko trebuha;
- intususcepcija se kaže s krčevito bolečino, ki prihaja v valovih;
- apendicitis se kaže z bolečino sprva locirano periumbilikalno, ki se nato preseli v desni spodnji kvadrant;
- perforacija apendiksa, torzija testisa, torzija jajčnika se kaže z nenadno, močno, krčevito bolečino;
- ledvični kamni se kažejo s krčevito bolečino ledveno, ki se širi navzpred v spodnji del trebuha;
- akutni abdomen se kaže z znaki peritonealnega draženja, hudimi bolečinami, trebuh je napet in trd, peristaltika lena ali odsotna (5).

Klinični pregled

Pozorni smo na splošen izgled, otroci s peritonealnim draženjem ponavadi ležijo oz. sedijo pri miru, medtem ko se pacienti z visceralnim tipom bolečine pogosto premikajo in iščejo ugoden položaj. Izmerimo vitalne parametre, pozorni smo na znake hipovolemije. Pri postmenarhalnih deklicah z bolečino v trebuhu in znaki šoka moramo pomisliti na možnost rupture ektopične nosečnosti. Povišana telesna temperatura kaže na okužbo oz. vnetje ob prebolevanju gastroenteritisa, pljučnice, pielonefritisa, lahko ob intraabdominalnem abscesu. Hipertenzija je lahko povezana s Henoch-Schönlein purpuro ali hemolitično uremičnim sindromom. Kussmaulovo dihanje je lahko prezentacija diabetične ketoacidoze (1, 6).

Nadaljujemo z nežno palpacijo trebuha, pričnemo stran od mesta največje bolečnosti in se mu postopoma približujemo, ob tem ocenjujemo stopnjo bolečine, napetost trebušne stene. Globoka palpacija je potrebna za oceno organomegalij in patoloških rezistenc. Trebuh tudi perkutiramo in avskultiramo (peristaltika dobro slišna, slabo slišna, odsotna).

Rektalni pregled nam poda dodatne informacije o tonusu analnega sfinktra, patoloških masah, naravi blata, prisotnosti melene oz. hemohezije, opravimo lahko test na prikrito krvavitev. Pregledamo tudi perianalno regijo, genitalije, po potrebi odredimo ginekološki pregled. Pozorni smo na pridružene znake, zlatenica lahko namiguje bolezen jeter, hemolizo. Pozitiven iliopsoasov znak ali obturatorjev znak najdemo pri apendicitisu, medtem ko pri holecistitisu najdemo pozitiven Murphyjev znak. Ob prisotnosti purpura in znakov artritisa moramo pomisliti na Henoch-Schönlein purpuro. Pregledamo tudi ostale organske sisteme, celoten prsni koš, avskultiramo pljuča in srce (1).

Preiskave

Po zaključenem začetnem pregledu, ko pridobimo informacije z anamnezo in kliničnim pregledom, se odločimo za nadaljnjo diagnostiko. V pomoč so nam laboratorijske in slikovne preiskave. Laboratorijske preiskave morajo biti usmerjene glede na pacientove simptome in klinične najdbe. Začetne preiskave vključujejo kompletno krvno sliko, določitev parametrov vnetja, dušičnih retentov, pozorni smo na motnje elektrolitskega in acidobaznega ravnovesja, pogosto je pomembna tudi analiza urina. Pri mladostnicah določimo vrednost beta-HCG. Nizke vrednosti hemoglobina lahko nakazujejo izgubo krvi ali hematološko obolenje. Povišane vrednosti levkocitov s pomikom v levo v diferencialni krvni sliki se pojavijo ob infekciji (1).

Pri sumu na obstrukcijo oz. perforacijo črevesja nam lahko pomaga nativno rentgensko slikanje trebuha. Ob sumu na patologijo v prsnem košu opravimo rentgensko slikanje pljuč. Ultrazvok je pogosto uporabljena preiskava pri bolečinah v trebuhu, saj je v rokah izkušenega operaterja zelo povedna in hkrati neobremenjujoča za pacienta. V določenih primerih, ko kljub omenjenim preiskavam ne uspeмо ugotoviti vzroka težav, se poslužujemo CT slikanja trebuha (4).

Zdravljenje

Zdravljenje mora biti usmerjeno glede na vzrok. Začetni ukrepi so usmerjeni v korekcijo hipoksemije, nadomeščanju intravaskularnega volumna, korekcijo metabolnih abnormalnosti. Dekompresija želodca z uporabo nazogastrične cevke je potrebna v primeru obstrukcije črevesja. Ob sumu na intraabdominalno okužbo je potreben odvzem ustreznih kužnin in uvedba empirične antibiotične terapije. Ne smemo pozabiti na ustrezno analgetično zdravljenje. Kljub strahu, da bi uporaba analgetikov zamaskirala dejansko klinično sliko, je več randomiziran študij dokazalo, da uporaba analgetikov pravzaprav poveča diagnostično natančnost, saj omogoča bolj natančen pregled in kooperativnega pacienta (1).

Pogostejši vzroki za bolečino v trebuhu

Infantilne kolike

Infantilne kolike predstavljajo benign, samoomejujoč proces, ki se kaže s paroksizmi neutolažljivega joka. Pojavljajo se v 10 % do 40 % novorojenčkov, enako pogosto pri obeh spolih. Vrh pojavljanja je pri 6 tednih starosti, simptomi pa se spontano razrešijo do starosti 3 do 6 mesecev. Diagnozo infantilnih kolik lahko postavimo, ko smo s klinično obravnavo izključili organske vzroke za jok. Kolike so opredeljene kot jok več kot 3 ure dnevno, vsaj 3 dni v tednu, več kot 3 tedne. Epizode joka so pogostejše v večernem času, lahko jih spremlja potegnitev kolen k trebuhu. Otroci s kolikami ne kaže drugih znakov bolezni, tudi hranjenje poteka normalno. S prehodom črevesnih plinov in blata se kolike običajno omilijo. Ključna pri obravnavi kolik je predvsem podpora in razlaga staršem (7).

Inkarcerirana kila

Ingvinalna kila se pojavlja v približno 1 % do 5 % donošenih otrok in je 6x pogostejša pri moškem spolu. Desnostranske ingvinalne kile so več kot 3x pogostejše kot levostranske, obojestranske ingvinalne kile pa pogosteje srečamo pri nedonošenčkih. Ingvinalne kile se klinično prezentirajo z oteklino, tipno maso v dimeljski regiji, ki lahko spreminja velikost ob kašlju ali joku. Kile razdelimo

na reponibilne in nereponibilne, med slednjimi ločimo strangulirane in nestrangulirane kile. Strangulirana kila se razvije, ko je krvni obtok črevesja moten, kar lahko vodi v ishemijo in posledično nekrozo s perforacijo črevesne stene. Pri klinični obravnavi smo pozorni na znake inkarcerirane kile kot so prisotnost otekline prizadetega področja, pordela koža nad otekline, palpatorna bolečnost, napihjenost trebuha, pridruženo bruhanje, bolečina, razdražljivost. Ob prisotnosti ingvinalne kile jo poskušamo reponirati, v primeru suma nereponibilne kile pa je potrebna urgentna napotitev k otroškemu kirurgu, saj je indicirano kirurško zdravljenje. Smernice obravnave ingvinalnih kil prav tako priporočajo urgentno napotitev k otroškemu kirurgu pri vseh ingvinalnih kilah, kjer so otroci mlajši od 3 mesecev (8).

Gastroenteritis

Predstavlja najpogostejši vzrok za bolečino v trebuhu pri otrocih. Kaže se s krčevito bolečino, difuzno občutljivostjo trebuha, povišano telesno temperaturo, ki jim sledi odvajanje tekočega blata, lahko sta prisotna slabost in bruhanje. Povzročitelji so večinoma virusi (rotavirus, enterovirus, adenovirus, Norwalk), možni so tudi bakterijski povzročitelji (*Escherichia coli*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella* in *Shigella*) ter paraziti. Pri jemanju anamneze nam lahko pomaga podatek o podobnih simptomih pri drugih družinskih članih, vrstnikih v šoli ali vrtcu. V kliničnem pregledu smo pozorni na znake dehidracije (podaljšan kapilarni povratek, odsotnost solz, vdrstost očesnih zrkel, manjša količina urina, izguba telesne teže, nenavadno pospan otrok). V večini primerov zdravljenje poteka v domačem okolju z navodili glede zadostnega vnosa tekočin, ob znakih dehidracije pa je potrebna hospitalizacija zaradi potrebe po intravenskem nadomeščanju tekočin (1, 9).

Mezenterijski limfadenitis

Mezenterijske bezgavke so tipično locirane v desnem spodnjem kvadrantu, zato lahko bolečina pri mezenterijskem limfadenitisu posnema bolečino pri apendicitisu, le da je večinoma bolj difuzna, znaki peritonealnega draženja pa so odsotni. Vzrok je lahko gastroenteritis, vnetna črevesna bolezen, respiratorne infekcije, najpogostejši pa so virusni povzročitelji. Poleg bolečine je lahko prisotna tudi slabost, bruhanje, povišana telesna temperatura, odvajanje tekočega blata. Pri izključevanju drugih stanj si poleg laboratorijskih izvidov krvi in urina lahko pomagamo tudi z ultrazvočno preiskavo trebuha, kjer je pomemben prikaz normalnega apendiksa (10).

Akutni apendicitis

Akutni apendicitis je najpogostejši vzrok akutne bolečine v trebuhu pri otrocih, kjer je potrebno kirurško zdravljenje. Najpogosteje se pojavlja v starostni skupini od 10 do 20 let, čeprav je možen v vseh starostnih skupinah. Pogosteje se pojavlja pri moškem spolu v razmerju 1,4:1 z ženskim spolom. Vzrok je obstrukcija lumna apendiksa s fekalitom ali limfoidnim tkivom, ki vodi v raztegnitev apendiksa in posledično ishemijo ter nekrozo stene. Tipično se bolečina prične v periumbilikalni regiji in je slabo omejena. Ob draženju peritoneja pa se bolečina po 6 do 48 urah preseli v desni spodnji kvadrant, postane bolj intenzivna in dobro omejena. Predvsem pri mlajših otrocih so lahko karakteristične manifestacije odsotne, zato je potrebno v diferencialni diagnozi pomisliti na apendicitis pri vsakem predhodno zdravemu otroku, ki toži za bolečinami v trebuhu. Bolečino lahko spremlja tudi slabost, konstipacija, povišana telesna temperatura, neješčnost. Z razvojem generaliziranega peritonitisa bolečina postane difuzno razporejena čez celoten trebuh, bruhanje postane izrazitejše. Klinična prezentacija je odvisna od starosti pacienta in anatomske

lokacije apendiksa. V 75 % gre za retrocekalno/retrokolično lokacijo, kjer praviloma najdemo značilno klinično sliko. V 20 % je lokacija subcekalna/pelvična, kjer je v ospredju suprapubična bolečina, pogosto odvajanje urina, zaradi draženja rektuma se lahko pojavi tekoče odvajanje blata. V 5 % je lokacija apendiksa pre/postilealno, pri čemer je tipična klinična slika odsotna, v ospredju se lahko pojavi bruhanje. Pri kliničnem pregledu je mesto največje bolečnosti v desnem spodnjem kvadrantu opredeljeno kot McBurney-jeva točka (na 2/3 razdalje med popkom in spino iliako anterior superior). Prisotni so lahko Rovsingov znak (pri palpaciji levega spodnjega kvadranta izzovemo bolečino v desnem spodnjem kvadrantu), psoasov znak (med ležanjem pacienta na levem boku s pasivno ekstenzijo desnega kolka izzovemo bolečino v desnem spodnjem kvadrantu trebuha), obturatorjev znak (bolečina v desnem spodnjem kvadrantu trebuha, ki jo izzovemo z notranjo rotacijo desnega kolka). Specifični diagnostični test za potrditev akutnega vnetja slepiča ne obstaja, za izključitev drugih stanj si lahko pomagamo z laboratorijskimi preiskavami krvi, analizo urina. Od slikovnih preiskav najpogosteje uporabljamo ultrazvočno preiskavo trebuha, v primeru nepovedne preiskave oz. nejasni diagnozi si pomagamo s CT trebuha. Dokončna terapija je odstranitev vnetega slepiča, ki se v veliki meri izvede v laparoskopski tehniki (1, 11).

Pelvična vnetna bolezen

Pelvična vnetna bolezen predstavlja vnetje ženskih reproduktivnih organov. Večinoma sta povzročitelja *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae*. Dejavniki tveganja vključujejo več spolnih partnerjev, prisotnost intrauterinih vsadkov, zgodovina pelvične vnetne bolezni. Klinična slika je lahko blaga ali celo odsotna, v kolikor je prisotna se kaže z bolečinami v spodnjem delu trebuha, krvavitvijo ali izcedkom iz nožnice, bolečim in pogostim uriniranjem, lahko je prisotna povišana telesna temperatura (4, 5).

Uroinfekt

Gre za vnetje urinarnega trakta, ki ga večinoma povzročajo bakterije, ki po retrogradni poti iz zunanje kože okoli splavila in anusa preko sečnice povzročijo vnetje sečnega mehurja (cistitis), lahko pa preko sečevoda povzročijo vnetje ledvic (pielonefritis). Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia Coli*. Določeni faktorji lahko povečajo tveganje za uroinfekt: strukturne nepravilnosti oz. obstrukcije v poteku urinarnega trakta, abnormalna funkcija urinarnega trakta, vezikouretralni refluks, škodljive higienske navade, neredno odvajanje urina. Klinična slika vključuje bolečine suprapubično, pogoste in nepopolne mikcije, pekoče mikcije, krvavo razbarvan urin, smrdeč urin, nehoteno uhajanje urina. Pri mlajših otrocih so lahko dizurične težave manj izrazite, prisotna je lahko razdražljivost otroka, povišana telesna temperatura, neješčnost, bruhanje. Za postavitev diagnoze opravimo laboratorijske preiskave krvi in urina. Zdravljenje lažje potekajočega vnetja spodnjega dela sečil (cistitis) lahko poteka v domačem okolju s peroralnim antibiotikom. V primeru težjega poteka, znakov dehidracije, starosti dojenčka manj kot 6 mesecev, povišane telesne temperature, ki kljub antipiretični terapiji ne upade, pielonefritisa pa je potrebna hospitalizacija zaradi intravenskega nadomeščanja tekočin in antibiotičnega zdravljenja (12).

Torzija testisa

Torzija testisa predstavlja urološko nujno stanje, pri čemer je bistvenega pomena čas, saj je lahko ob pravočasni diagnozi in terapiji (do 6 ur) možno ohraniti vitalen testis (funkcionalno in hormonsko). Vzrok za torzijo je nenormalna fiksacija testisa na tuniko vaginalis. Najpogosteje se pojavlja v neonatalnem obdobju in pri mlajših dečkih (65 % torzij testisa se zgodi v starosti 12-18 let), možna

je tudi v odrasli dobi. Klinično se kaže z nenadno nastalo, hudo bolečino v testisu, ki se lahko širi v trebuh. Pojavi se lahko po telesni aktivnosti ali manjši poškodbi testisov. Pri otrocih se lahko bolečina prične ponoči, ko med spanjem v REM fazi pride do krčenja mišice kremastra in posledično do torzije. V anamnezi je lahko prisotna predhodna bolečina, ki je spontano izzvenela (intermitentna torzija). Bolečino lahko spremlja tudi slabost, bruhanje, testis je otečen, trši, višje in prečno ležeč. V kliničnem pregledu lahko najdemo tudi oteklino in palpatorno bolečnost skrotuma. Najbolj senzitivni znak je odsotnost kremastrovega refleksa. Diagnozo lahko postavimo klinično, ob jasnih klinični sliki pa je potrebna takojšnja napotitev k urologu zaradi potrebe po operaciji. V diagnozi si lahko pomagamo s točkovnikom, kjer po 1 točko določimo v primeru slabosti ali bruhanja, visoko ležečem testisu, odsotnem kremastrovem refleksu, po 2 točki pa v primeru otekline testisa, palpatorno trdemu testisu. S pomočjo ultrazvočne preiskave z barvnim doplerjem lahko vidimo odsoten oz. zmanjšan pretok krvi v testisu. Dokončno zdravljenje torzije testisa je operacija, v kolikor pričakujemo, da bosta do obravnave pri urologu minili več kot 2 uri, poskusimo z detorzijo testisa po metodi odprte knjige, pri čemer zasukamo testis v smeri proti stegnu. Tudi v primeru uspešne detorzije je pacienta za dokončno obravnavo potrebno napotiti k urologu zaradi kirurške fiksacije prizadetega testisa (13, 14).

Večorganski vnetni sindrom pri otrocih (angl. multisystem inflammatory syndrome in children - MIS C)

Večorganski vnetni sindrom predstavlja redek, vendar resen imunsko povzročen zaplet po preboleli okužbi s covid-19. Pojavlja se pri manj kot 0,1 % otrok, ki prebolijo okužbo s covid-19. Najpogosteje se pojavi od 8 - 11 leta starosti, čeprav se lahko pojavlja v vseh starostnih skupinah, tudi pri dojenčkih oz. mlajših odraslih. Natančen mehanizem razvoja bolezní še ni znan. Bolezen se večinoma razvije od 2 do 6 tednov po preboleli okužbi. Večinoma se klinično prezentira s povišano telesno temperaturo, pogosti so gastrointestinalni simptomi (bolečine v trebuhu, bruhanje, driska), lahko je prisoten izpuščaj, konjunktivitis, nevrološki simptomi (glavobol, zmedenost, motnja zavesti), redkeje so prisotni respiratorni simptomi.

Za postavitev diagnoze je poleg podatka o prebolevanju covid-19 potrebna potrditev diagnostičnih kriterijev ter izključitev drugih bolezní, ki bi se lahko kazale s podobnimi simptomi in znaki (sepsa, sindrom toksičnega šoka, Kawasakijeva bolezen, bakterijski enterokolitis, apendicitis ...).

Kriteriji po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization - WHO) pri čemer mora biti izpolnjenih vseh 6 kriterijev:

- 1.) starost od 0 do 19 let.
- 2.) povišana telesna temperatura 3 dni ali več.
- 3.) klinična prizadetost vsaj 2 organov:
 - izpuščaj, konjunktivitis, pordelo žrelo, razpokane ustnice, rdečina dlani in podplavov;
 - hipotenzija oz. šok;
 - znaki prizadetosti srca (miokarditis, perikarditis) vključno s patološkim UZ srca ali povišanimi vrednostmi troponina/pro-BNP;
 - akutni gastrointestinalni simptomi (bruhanje, bolečine v trebuhu, driska);
 - znaki koagulopatije (povečane vrednosti D-dimerja, podaljšan protrombinski/parcialni tromboplastinski čas).
- 4.) povišani parametri vnetja (SR, CRP, prokalcitonin).
- 5.) izključeni drugi možni vzroki vključno s sepsa in stafilokoknim/streptokoknim toksičnim šok sindromom.
- 6.) dokaz okužbe s SARS CoV-2 (pozitiven RT-PCR/pozitiven antigeni test/pozitivne

serološke preiskave/stik s covid-19 pozitivno osebo).

Zdravljenje je usmerjeno v zgodnjo imunosupresijo, pri čemer se najprej priporoča zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini ter glukokortikoidi. Dodatno se lahko uvede tudi zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline ter tromboprolifaksa z nizkomolekularnim heparinom. (15, 16).

Torzija materničnih adneksov

Torzija materničnih adneksov predstavlja kirurško urgenco. Pogosteje se pojavi pri ženskah v reproduktivni dobi, čeprav je možna v vseh starostnih skupinah. Torzija materničnih adneksov v pediatrični populaciji predstavlja 15 % vseh torzij in se pri otrocih ter adolescentih najpogosteje pojavi med 9 in 14 letom starosti. Najpogosteje se pojavi torzija materničnih priveskov (jajčnika in jajcevoda), sledi ji izolirana torzija jajčnika, medtem ko je izolirana torzija jajcevoda zelo redka. Torzija se pogosteje pojavlja na desni strani zaradi hiperobilnosti cekuma in ileuma ter nekoliko daljših ligamentov med maternico in jajčnikom, kar omogoča večjo mobilnost. Klinično se kaže s praviloma enostransko, nenadno nastalo, močno bolečino v spodnjem predelu trebuha, ki je ostra, zbadajoča, manj pogosto krčevita. Bolečino spremlja slabost, bruhanje, neješčnost, redkeje se pojavi vaginalna krvavitev. Laboratorijski test, ki bi potrdil diagnozo torzije, ne obstaja, za izključitev drugih vzrokov se poslužujemo laboratorijskih izvidov krvi, opravimo tudi test nosečnosti. Od slikovnih preiskav je najpogosteje uporabljen ultrazvok trebuha z barvnim doplerjem, kjer lahko vidimo enostransko povečan jajčnik oziroma asimetrično povečanje jajčnika, zmanjšan ali odsoten tok krvi skozi jajčnik, lahko je prisoten premik maternice iz srednje linije, prosta tekočina v trebuhu. Ob nejasni diagnozi se poslužujemo CT slikanja trebuha. Dokončno diagnozo postavimo z eksplorativno operacijo, ki je hkrati tudi terapevtska in se večinoma izvaja v laparoskopski tehniki (17).

Abdominalna travma

Travma je vodilni vzrok za smrtnost otrok, poškodbe trebuha pa so na tretjem mestu pogostosti (za poškodbami glave in prsnega koša). Med mehanizmi poškodbe gre najpogosteje za prometne nesreče, padce, poškodbe v športu, pomisliti pa moramo tudi na zlorabo otroka s strani druge osebe. Ločimo tope in penetrantne poškodbe, pri čemer se tope poškodbe pojavljajo v 85 %, penetrantne pa v 15 %. Pri otrocih s topo poškodbo trebuha v približno 5 % do 10 % pride do poškodbe intraabdominalnih organov. Otroci so v primerjavi z odraslimi bolj dovzetni za tope poškodbe, saj se zaradi manjše površine telesa energija ob poškodbi razporedi preko več regij telesa. Pri topih poškodbah sta najpogosteje poškodovana solidna organa jetra in vranica, medtem ko so pri penetrahntih poškodbah najpogosteje poškodovana jetra, prebavni trakt, abdominalno žilje, ledvica in vranica.

Pri obravnavi otroka s sumom na poškodbo trebuha se držimo ATLS protokola, pri čemer primarni pregled opravimo po načelu ABCDE. Nujne ukrepe kot so oskrba dihalne poti, dekompresija tenzijskega pnevmotoraksa, prepoznavna življenje ogrožajočih krvavitev, infuzije tekočin ob znakih šoka opravimo tekom primarnega pregleda. Primarnemu pregledu sledi sekundarni pregled, kjer bolnika pregledamo od glave do pet. Ko je pacient hemodinamsko stabilen, se usmerimo v pregled trebuha, pozorni smo na zunanje znake poškodbe, napetost trebušne stene, bolečnost, prisotnost perkusijske zamolkline, prisotnost peristaltike. Pri diagnosticiranju poškodb trebuha si pomagamo s slikovnimi preiskavami. Večinoma je prva slikovna preiskava FAST, ki predstavlja obposteljno metodo s katero ocenjujemo prisotnost proste tekočine v trebuhu. Metoda izbora pri poškodbah

trebuha je CT. Diagnostična peritonealna lavaža je z uveljavitvijo FAST in CT-ja izgubila pomen. V nekaterih primerih se odločimo za diagnostično laparoskopijo, ki je hkrati lahko tudi terapevtska metoda. V pomoč pri obravnavi so laboratorijske preiskave krvi z določitvijo hemograma, dušičnih retentov, jetrnih encimov, lipaze, faktorjev koagulacije, plinsko analizo arterijske krvi, ter analiza urina.

Z zdravljenjem pri poškodbi trebuha moramo pričeti čimprej, ob znakih hipovolemije je potrebna intravenska infuzija 20 ml/kg izotoničnih kristaloidov v bolusu, v primeru krvavitve je potrebno nadomeščanje komponent krvi ter kirurška zaustavitev krvavitve. Večina topih poškodb trebuha se zdravi brez kirurškega posega, medtem ko je pri penetrantnih poškodbah potrebna dokončna kirurška oskrba (18).

Zaključek

Akutna bolečina v trebuhu predstavlja enega izmed pogostejših simptomov v otroštvu, ki ponavadi zahteva hitro diagnozo in zdravljenje. Čeprav so akutne abdominalne bolečine velikokrat samoomejujoče in benigne, pa med vsemi obstajajo tudi življenje ogrožajoča stanja, kot so apendicitis, intususcepcija, obstrukcija črevesja. Natančna anamneza in ponavljajoči klinični pregledi so ključnega pomena pri določitvi vzroka za akutno abdominalno bolečino in identificiranju stanj, kjer je potrebno kirurško zdravljenje.

Reference

1. Kim JS. Acute Abdominal Pain in Children. PGHN Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition [internet]. 2013 [citirano 2022 Jun 8]; 16 (4): 219-224. Dosegljivo na: <https://pc.pghn.org/pdf/10.5223/pghn.2013.16.4.219>.
2. Reust CE, Williams A. Acute abdominal pain in children. Am Fam Phys. 2016;93(10):830–6.
3. Hijaz NM, Friesen CA. Managing acute abdominal pain in pediatric patients: current perspectives. Pediatr Health Med Ther. 2017;8:83-91.
4. Marc Dante JK, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 38-39, 417-21, 443-4, 568-9, 590-2.
5. Leung AK, Sigalet DL. Acute abdominal pain in children. Am Fam Physician 2003; 67:2321.
6. Scholer SJ, Pituch K, Orr DP, Dittus RS. Clinical outcomes of children with acute abdominal pain. Pediatrics 1996; 98:680.
7. Johnson DJ, Cocker K, Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. American Family Physician [internet]. 2015 [citirano 2022 Jun 2]; 92 (7): 577-582. Dosegljivo na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/1001/p577.html>.
8. Yeap E, Nataraja RM, Pacilli M. Inguinal hernias in children. Australian Journal of General Practice [internet]. 2020 [citirano 2022 Jun 2]; 49 (1-2): 38-43. Dosegljivo na: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2020/january-february/inguinal-hernias-in-children>.
9. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. The BMJ [internet]. 2007 [citirano 2022 Jun 8]; 334 (7583): 35-40. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1764079/>.
10. Healthline: What Is Mesenteric Adenitis? [internet]. Watson S: Healthline; 2013 [citirano 2022 Jun 2]. Dosegljivo na: <https://www.healthline.com/health/childrens-health/mesenteric-adenitis>.

11. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. The BMJ [internet]. 2006 [citirano 2022 Jun 8]; 333 (7567): 530-534. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1562475/>.
12. Urinary Tract Infections in Children: What is a Urinary Tract Infection (UTI) in Children? [internet]. Linthicum: Urology Care Foundation; bl [citirano 2022 Jun 3]. Dosegljivo na: <https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/u/urinary-tract-infections-in-children>.
13. Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma JO, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. New York: McGraw Hill; 7th ed. 2010. p. 645-650.
14. Marx JA. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 8th ed. 2014. p. 1342-1349.
15. Plankar Srovin T. Večorganski vnetni sindrom pri otrocih – pogled infektologa. Urgentna medicina – izbrana poglavja 2022: 50–54.7.
16. Son F MB, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. UpToDate[internet]. 2022 [citirano 2022 Avg 1]. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>.
17. Childress KJ, Dietrich JE. Pediatric Ovarian Torsion. Surg Clin N Am [internet]. 2017 [citirano 2022 Jun 8]; 97 (1): 209–221. Dostopno na: <https://cbc.org.br/wp-content/uploads/2017/02/022017SC14.pdf>.
18. Drexel S, Azarow K, Jafri MA. Abdominal Trauma Evaluation for the Pediatric Surgeon. Surg Clin N Am Am [internet]. 2017 [citirano 2022 Jun 8]; 97 (1): 59–74. Dostopno na: <https://cbc.org.br/wp-content/uploads/2017/02/022017SC04.pdf>.

Otrok z bolečino v okončini

Avtor: **Urša Može¹**, dr. med.

1) Urgentni center, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

Recenzent: **Minca Mramor²**, dr. med.

2) Klinika za infekcijske bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Kot urgentni zdravniki se z otroki srečujemo v ambulantah za hitre preglede (EHP), ambulantah nujne medicinske pomoči (NMP) in enotah za poškodbe (EzP). Pogosto se srečamo z otrokom z bolečino v okončini, ki nam lahko zaradi nezanesljive zgodbe in nesodelovanja pri pregledu velikokrat predstavlja izziv.

Diferencialna diagnostika bolečine v okončini je zelo široka. Prispevek je osredotočen na pristop in diagnostiko v domeni urgentnega zdravnika in povzema najnujnejše in najpogostejša stanja.

Neuporaba zgornje okončine

Najpogostejši vzrok za neuporabo zgornje okončine pri otrocih mlajših od 6 let je subluksacija glavice radiusa (1). Netravmatski vzroki bolečine ali neuporabe zgornje okončine so redkejši, vendar moramo nanje pomisliti, ko nimamo podatka o poškodbi ali so bolečini pridruženi še drugi znaki (vnetni, nevrolški). V tabeli 1 so našteje diferencialne diagnoze neuporabe zgornje okončine.

Tabela 1: Vzroki neuporabe zgornje okončine (1).

Urgentna stanja	Pogostejša stanja	Ostalo
Kompliciran zlom ali dislokacija z okvaro žil ali živcev.	Subluksacija glavice radiusa	Sistemiški vnetni proces z artritisom (lymska borelioza, KVČB...)
Odprt zlom	Zlom klavikule	Hemartroza pri otroku s hemofilijo
Sindrom kompartenta	Zlom nadlahtnice	Toddova paraliza
Septični artritis	Zlom zapestja	Kompleksna migrena
Osteomielitis	Poškodbe mehkih tkiv	Konverzivna motnja
Nekrozantni celulitis ali fasciitis		Kompleksni regionalni bolečinski sindrom
Možganski inzult		Akutni flakcidni mielitis
Onkološko obolenje (tumor kosti, akutna levkemija,...)		Poškodba brahialnega pleteža
		Vazookluzivna kriza pri srpastocelični anemiji
		Mononevropatija
		Kongenitalni sifilis

Kratice: KVČB, kronična vnetna črevesna bolezen.

Šepanje

Vzroki za bolečino v spodnji okončini so številni, tako travmatski kot netravmatski in so razlog za šepanje pri otroku. Podobno kot v poglavju o zgornji okončini bodo v tabeli 2 našteje diferencialne diagnoze glede na stopnjo nujnosti. Da v ambulanti NMP ne pozabimo na katero od pogostejših ali nujnejših vzrokov šepanja, si lahko pomagamo z mnemoniko STOP LIMPING (slika 1).

Podrobneje imamo šepanje pri otroku in mladostniku opisano v preglednem članku, do katerega lahko dostopate preko Povezave 1.

Slika 1: Mnemonika vzrokov šepanja STOP LIMPING (2, 3).



Tabela 2: Diferencialne diagnoze šepanja glede na stopnjo nujnosti (4).

Urgentno	Nujno	Nizko tveganje
Septični artritis	Zlom	Legg-Calvé-Perthesova bolezen
Osteomielitis	Malignom kosti	Prehodni (tranzitorni) sinovitis
Piomiozitis	Vbodna rana ali tujek v stopalu	IgA vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura)
Sindrom kompartmenta	Borelijski artritis	Purpurozni izpuščaj
Apendicitis	Gonokokni artritis	Poststreptokokni reaktivni artritis
Absces psoasa	Epifizioliza glavnice stegnenice	Juvenilni idiopatski artritis
Torzija testisa ali ovarija		Benigni tumorji kosti

Povezava 1: Pregledni članek Šepanje pri otroku in mladostniku (5). Dostopno na:

http://www.slovenskapediatrija.si/portals/0/clanki/2019/2019_03_26_132-138



Obravnavna otroka z bolečino v okončini

Anamneza

Natančna anamneza nam lahko pomembno zoža diferencialne diagnoze otroka z bolečino v okončini (1, 6).

Starost otroka

Nekatere diagnoze se pogosteje pojavljajo v določeni starostni skupini. Neuporaba roke pri otroku do enega leta, je pogosteje nepoškodbenega vzroka (1). **Pomni:** pri zlomu dolge kosti pri otroku, ki še ne hodi, je potrebno pomisliti na zlorabo.

Povezava 2: Tabela vzrokov šepanja glede na starost in čas trajanja (6).



Podatek o poškodbi

Pomembno se je pozanimati o mehanizmu nastanka poškodbe. Pri neuporabi roke in podatku o potegu otroka za roko gre najverjetneje za subluksacijo glavnice radiusa. Toddlerjev zlom lahko nastane že pri nedolžnem mehanizmu ali je poškodba s strani staršev spregledana. **Pomni:** ob nejasni zgodbi o mehanizmu ali mehanizmu, ki ne ustreza otrokovi starosti, moramo pomisliti na zlorabo (1,6).

Trajanje

Akutna neuporaba roke ali akutno šepanje je navadno posledica poškodbe ali akutnega infekta. Redkeje je akutni nastanek posledica kompleksne migrene, možganskega insulta ali Toddove paralize (1).

Povišana telesna temperatura

Vedno moramo izključiti septični artritis in osteomielitis. Prehodni (tranzitorni) sinovitis lahko prezentira s subfebrilnostjo in predhodno prisotnim nepovezanim infekcijskim obolenjem (npr. okužbo zgornjih dihal) (6).

Bolečina

Konstantna huda in lokalizirana bolečina je značilna za zlome, septični artritis ali osteomielitis. Pri nočni bolečini v eni okončini je potrebno pomisliti na tumor kosti ali levkemijo. Bolečina, ki se poslabša v mirovanju nakazuje na revmatološki vzrok. Tista, ki se ojača ob aktivnosti nakazuje na apofizitis, osteohondrozo, stresno frakturo ali hipermobilnost. Bolečina v kolenu je lahko prenesena, torej posledica patologije v predelu kolka - potrebno je pomisliti na epifiziolizo glavnice stegenice ali Leg-Calvé-Perthesovo bolezen. Bolečina je občasno odsotna pri subluksaciji glavnice radiusa in pri nekaterih nevroloških vzrokih (1, 6).

Pridruženi simptomi

- Bolečina v trebuhu - apendicitis, absces psoasa, torzija testisa ali ovarija, IgA vaskulitis (Henoch-Schönlein purpura).
- Jutranja okorelost - juvenilni idiopatski artritis.
- Izpuščaj - IgA vaskulitisi, sistemski lupus, serumska bolezen, gonokokni artritis, borelijoza. (1, 6)

Dosedanja anamneza

- Predhodno prisotno nepovezano virusno obolenje - prehodni sinovitis.
- Predhodno prisotna okužba s streptokokom skupine A - poststreptokokni reaktivni artritis, akutna revmatska vročica.
- Hemofilija - spontana hemartroza.
- Endokrine motnje, ledvična okvara - epifizioliza glavice stegenice.
- Srpastocelična anemija - vazookluzivna kriza. (1, 6)

Klinični pregled

Klinični pregled nam poda številne informacije, vendar je pogosto težje izvedljiv zaradi nesodelovanja, predvsem mlajših otrok. Potrebno je nekaj potrpljenja in prilagajanja iz zdravnikove strani. Pri pregledu nam lahko pomagajo otrokovi starši ali skrbniki, pomagamo si z opazovanjem iz razdalje med igro ali hojo do starša (1, 4, 6).

Pomni: Ustrezna analgezija pred pregledom nam bo pregled olajšala, saj je bolečina pogosto dodaten razlog nesodelovanja.

Splošni vtis

Prizadet otrok ali otrok s hudo bolečino nakazuje resnejšo patologijo vzroka bolečine v okončini.

Pregled boleče okončine (1, 4, 6)

Položaj okončine

Inspekcija - podplutbe, rane, rdečina nad sklepi, tujki v stopalu.

Palpacija - točkovna bolečnost ob palpaciji kosti je prisotna pri zlomih, malignih boleznih, osteomielitisu, osetoidnemu osteomu in apofizitisih. Palpatorno boleče mišice govorijo v prid p miozitisu ali infekcije podkožja. Obojestransko boleče mišice meč so lahko posledica akutnega miozitisu, najpogosteje v sklopu prebolevanja gripe.

Sklepi

- Otekanje sklepov lahko nakazuje na septični artritis, revmatološke vzroke, borelijski artritis, hemartrozo pri hemofiliji.
- Bolečinsko omejena gibljivost v sklepu je prisotna pri septičnem artritisu ali prehodnem sinovitisu.
- Zmanjšana notranja rotacija v kolku je značilna za epifiziolizo glavice stegenice ali Leg-Calvé-Perthesovo bolezen.
- FABERjev test (boleča fleksija, abdukcija, zunanja rotacija) je pozitiven pri patologiji v kolku (npr. Leg-Calvé-Perthesovi boleznini) ali disfunkciji sakroiliakalnega sklepa.

Nevrološki status boleče okončine je pomemben za opredelitev nevroloških vzrokov in za oceno poškodbe živcev pri travmatoloških vzrokih - še posebej pomembno v primeru suma na zlom nadlahtnice.

Povezava 3: Nevrološki status zgornje okončine. Kamen, škarje, list, OK? Vir:

@drsarahedwards, PEM infographics.



Hoja - nam lahko poda veliko informacij o lokaciji bolečine in zoža diferencialno diagnostiko šepanja. Na spodnji povezavi (Povezava 4) najdete opisane faze hoje in specifične patološke vzorce.

Povezava 4: Diferencialna diagnostika otroka, ki šepa (2). Dostopno na:

<https://doi.org/10.31440/DFTB.23509>



Celoten klinični pregled

Če nimamo jasnega podatka o poškodbi, je pomembno, da opravimo celoten klinični pregled. Le ta naj vključuje pregled kože za izpuščaji, palpacijo trebuha za bolečino v desnem spodnjem kvadrantu (apendicitis, absces psoasa), hepatosplenomegalijo (revmatološki ali onkološki vzroki), palpacijo povečanih bezgavk, pregled genitalij in natančnejši nevrološki pregled (4).

Slikovna diagnostika

Natančna anamneza in klinični pregled sta najpomembnejša dela obravnave in vodita dodatno slikovno diagnostiko in laboratorijske preiskave (1, 4, 6).

Rentgenogram (RTG)

RTG preiskava je potrebna sumu na zlom, osteomielitis ali kostni tumor.

Pomni:

- Prvi RTG posnetki Salter-Harris tip I zloma, osteomielitisa ali septičnega artritisa so lahko povsem normalni (1, 4).
- Pogosto nam izziv predstavlja RTG posnetek otroškega komolca s 6. osifikacijski jedri. Na Povezavi 5 se nahaja pomoč pri interpretaciji RTG posnetka otroškega komolca.

Povezava 5: Podrobnejša interpretacija RTG posnetka otroškega komolca. Vir:

<https://dontforgetthebubbles.com/elbow-xr-interpretation/>.



Ultrazvok (UZ)

Učinkovita preiskava za ugotavljanje izliva v sklepu (1). Pomaga nam tudi pri identifikaciji piomiozitisa, abscesa ali celulitisa (4).

Če smo večji obposteljnega ultrazvoka, nam bo v veliko pomoč v urgentni ambulanti. Na povezavi 6 najdete kratek video, o uporabi UZ kolka v pri diagnostiki šepajočega otroka.

Povezava 6: **Video obposteljnega UZ kolka**. Vir:

https://www.youtube.com/watch?app=desktop&feature=youtu.be&v=i6BTTMjPL_w



Računalniška tomografija (CT)

Redko potrebna preiskava, lahko pa pomaga pri natančnejši diagnostiki zlomov. Prav tako jo uporabimo pri sumu na nevrološko simptomatiko (1).

Laboratorijske preiskave

Laboratorijske preiskave krvi

Laboratorijske preiskave krvi je potrebno odvzeti ob sumu na infekcijski ali maligni vzrok bolečine v okončini (4).

- Hemogram (HMG):
 - Vrednost levkocitov nad $12 \times 10^9/L$ nakazuje na infekcijski vzrok.
 - S pomočjo HMG lahko indentificiramo anemijo in trombocitopenijo, ki je lahko posledica malignega al revmatološkega vzroka.
- Hitrost sedimentacije eritrocitov (SR).
- C-reaktivni protein (CRP).

Pomni: Otrok z vrednostjo CRP > 20 mg/L ali SR > 20 mm/uro, potrebuje nadaljnjo diagnostiko septičnega artritisa. V kolikor je vrednost CRP < 10 mg/L je verjetnost septičnega artritisa manjša (4).

Sinovijska tekočina

Ob sumu na septični artritis je potrebno opraviti punkcijo sklepa (6). Navadno je to v domeni ortopedov.

Pri odločitvi za punkcijo sklepa in nadaljnjo diagnostiko nam lahko pomagajo Kocher-jevi kriteriji (Povezava 7).

Povezava 7: **Kocherjevi kriteriji**. Vir: MDcalc. Dostopno na:

<https://www.mdcalc.com/calc/1817/kocher-criteria-septic-arthritis>.



Pomni

- Najpogostejši vzrok za neuporabo zgornje okončine so poškodbe.
- Ne spreglej otroka z vročino, ki šepa.
- Če nimaš diagnoze in otrok kljub ustrezni analgeziji ne hodi - spremljanje, dodatne preiskave.
- Ne pozabi, da so lahko septični artritis, osteomielitis ali piomiozitis vzrok za bolečino v zgornji okončini.

Reference

1. Schutzman S. Evaluation of the immobile arm in children, UpToDate, 2022. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-immobile-arm-in-children?csi=df86bc9b-8675-47d9-811f-79373f1a3cb7&source=contentShare#H356005530>
2. Andrew Tagg. The child with a limp, Don't Forget the Bubbles, 2020. Dostopno na: <https://doi.org/10.31440/DFTB.23509>
3. Tim Horeczko. Please, just STOP LIMPING! PEM Playbook, 2016. Dostopno na: <https://pemplaybook.org/podcast/please-just-stop-limping/>.
4. Patel P., Landreth H. Approach to the Limping Child. CorePendum, EM:RAP, 2022. Dostopno na: <https://www.emrap.org/corependium/chapter/rec2IN7kWX76sp4On/Approach-to-the-Limping-Child#h.2yv5bmjstrdr>
5. Simonišek U., Vinšek K. Šepanje pri otroku in mladostniku. Slovenska pediatrija 2019; 26(2). Dostopno na: http://www.slovenskapediatrija.si/portals/0/clanki/2019/2019_03_26_132-138
6. Clark C. M. Evaluation of the child with a limp, UpToDate, 2021. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-child-with-a-limp?topicRef=6460&source=see_link#H2035997931
7. Specializanti in specialisti pediatrije. Bolj ali manj nujna stanja v pediatriji. Ljubljana: Društvo za pomoč otrokom s presnovnimi motnjami; 2017. p. 254-259.
8. Joe Ravera. The Pediatric Lower Extremity: Getting a Leg Up on Common Conditions, PEM GEMS. Dostopno na: <https://pemgems.com/lower-extremity/>

Urgentna stanja v dermatologiji

Avtor: asist. **Matevž Privšek**¹, dr. med.

1) Nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Cesta proletarskih brigad 21, 2000 Maribor

Recenzentkat: **Simona Senegačnik**², dr. med.

2) Dermatološka ambulanta, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Jezdarska ulica 10, 2000 Maribor

Uvod



Bolniki s spremembami po koži so relativno pogosti obiskovalci urgentnih ambulant, ocenjuje se, da naj bi 5 % vseh bolnikov v urgentnih centrih iskalo pomoč zaradi kožne spremembe (1). Naloga urgentnega zdravnika, kadar obravnava bolnika s kožnimi spremembami, je predvsem prepoznati in tudi začeti zdravljenje tistih stanj, ki lahko vodijo v hitro poslabšanje zdravstvenega stanja ali celo smrt.

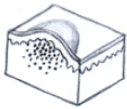

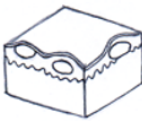
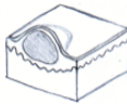


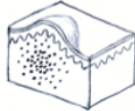
Prepoznavna vzorcev in lastnosti kožne spremembe je pogosto ključ k diagnozi, zato je pomembno poznavanje dermatološke terminologije, ki jo bomo v nadaljevanju na kratko ponovili.

Vzbrst (eflorescenca) je katerakoli kožna sprememba, žarišče pa pomeni skupek vzbrsti na določenem delu (2). Histološko so lahko eflorescence enovite (npr. makula) ali mešane (npr. makulo-papulozne). Eksantem je pojav večih eflorescenc difuzno po koži (2). Ločimo primarne in sekundarne eflorescence, slednje nastanejo iz primarne tekom evolucije vzbrsti.

Glede na površino kože pa delimo vzbrsti na tiste v ravnini kože, tiste nad ravnino kože in tiste pod ravnino kože (2,3). Tabela 1 podaja podrobnejšo razdelitev.

Tabela 1: Lastnosti posameznih vzbrsti (2, 3).

v ravnini kože		
makula (lisa, pega)	le sprememba v barvi, glede na okolno kožo; rdečo makulo imenujemo eritem	
nad ravnino kože		
keratoza	zadebelitev rožene plasti	

papula (bunčica)	trda vzbrst, premer < 1 cm; pomembni sta barva in oblika	
plak (plošča)	isto kot papula, le da je premer > 1 cm	
urtika (koprivka)	ploščata, mehka vzbrst; običajno močno srbi; hitro se pojavi in izgine najkasneje v 24 urah	
vezikula (mehurček)	izpolnjena z bistro (lahko tudi krvavo) tekočino; večji mehurček je bula (mehur)	
pustula	vezikula, izpolnjena z gnojno vsebino	
skvama (luska)	sprememba zaradi nepravilne keratinizacije	
pod ravnino kože		
erozija (odrgnina)	sega do epidermalno-dermalne meje, dno je vlažno, ne krvavi (na sliki levo)	
praska (ekskoriacija)	defekt kože, ki nastane zaradi praskanja, dno krvavi (na sliki desno)	
nodus (vozel)	trša rezistenca v globini, površina kože običajno ni spremenjena	

Pristop k bolniku s kožno spremembo

Pristop k bolniku v urgentni službi, tudi tistim s kožnimi spremembami, sledi osnovnim načelom primarnega pregleda po prioritetah ABCDE in stabilizacije po potrebi, nato sledijo usmerjena anamneza in klinični pregled, postavitve delovne diagnoze in nato diagnostično-terapevtsko ukrepanje.

Usmerjena anamneza

Pomembni so predvsem podatki o vzroku prihoda oz. glavni težavi ter glede na to informacije o:

- kje na telesu so efflorescence,
- kdaj so se pojavile,
- kakšne so bile spremembe ob pojavu in če so se kasneje spreminjale (v številu, velikosti, barvi, nastanku krast ipd.),
- ali spremembe boljijo ali srbijo,
- ali kaj omili ali poslabša stanje (npr. sonce, hrana),
- ali so spremembe tudi na nohtih ali lasišču,
- ali so spremembe tudi na sluznicah,
- ali bolnik jemlje kakršnakoli zdravila (tudi brez recepta),
- ali je bolnik že skušal zdraviti spremembe (npr. z lokalnimi pripravki brez recepta, kozmetičnimi izdelki).

Pridobiti moramo tudi podatke o splošnem zdravstvenem stanju in morebitnih preteklih obolenjih, zlasti pa o (1, 2):

- vnetjih kože v otroški dobi, astmi ali senenem nahodu (zvečajo možnost za atopijski dermatitis),
- sladkorni bolezni, ki zvišuje tveganje za glivične ter stafilokokne in streptokokne okužbe kože,
- celiakiji,
- sistemskih vezivnotkivnih boleznih (npr. metuljast izpuščaj pri sistemskem lupus eritematozusu, heliotropni eritem pri dermatomiozitisu, napeta in rigidna koža z Raynaudovim sindromom pri sistemski sklerozi),
- rakavih obolenjih, katere lahko spremljajo kožne spremembe v sklopu paraneoplastičnih sindromov,
- srbečici, ki lahko spremlja stanja, kot so ledvična odpoved, sladkorna bolezen, holestaza, limfom, policitemija vera idp.

Pomembni so tudi podatki o socialni anamnezi: poklic oz. delo, stik s snovmi, izboljšanje težav v domačem okolju, domače živali, potovanja v tujino. Ne smemo pozabiti še povprašati o družinski anamnezi.

Usmerjen klinični pregled

Anamnezi sledi **dermatološki klinični pregled**, ki sestoji iz pregleda in opisa vidnih sprememb na koži. Opišemo:

- obliko (okrogle, ovalne, kolobarjaste, nepravilne),
- število (solitarne, multiple),
- velikost,
- barvo,
- omejitvev (ostra, neostra),
- lokalizacijo in simetrijo sprememb (tabela 2).

Pregledamo tudi sluznice, nohte in lasišče.

Tabela 2: Diferencialna diagnoza eflorescenc glede na lokacijo na telesu (4).

fleksorne površine	atopijski dermatitis, ekcem
izpostavljeni deli	sončna opekline, fotosenzitivni medikamentozni izpuščaj, fotosenzitivni dermatitis, SLE, virusni eksantem, porfirija
distalni deli okončin	virusni eksantem, atopijski ali kontaktni dermatitis, ekcem
trup	pityriasis rosea, medikamentozni izpuščaj, atopijski dermatitis, psoriza, tudi herpes zoster (enostransko v poteku določenega dermatoma)
pokriti deli telesa	kkontaktni dermatitis, psoriza, folikulitis
kožne gube, intertriginozni predeli	glivične okužbe, inverzna luskavica

Legenda: SLE; sistemski lupus eritematosus.

Pri bolnikih seveda opravimo tudi usmerjen splošni klinični pregled!

Usmerjene preiskave

Klasične laboratorijske preiskave krvi le redko pridejo v poštev, saj vzroka izpuščaja običajno ne pokažejo. Uporaba je smiselna pri klinično prizadetih bolnikih v diferencialno-diagnostične namene ter ob sumu na sistemsko okužbo. Hemogram z diferencialno krvno sliko nam lahko nakazuje trombotopenijo (petehije) ali okužbo, elektroliti in dušični retenti nam pomagajo pri acidozi ter ledvičnih in elektrolitskih motnjah (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroza), jetrni testi nam pomagajo pri hepatitisih. Serološki testi pridejo v poštev predvsem pri spolno prenosljivih boleznih ter okužbi z borelijo (eritema migrans).

Nadaljne preiskave, kot na primer mikroskopski pregledi ostružkov kože, brisov pustul, odvzem vzorcev kože za histopatološko preiskavo, pregledi punktativ ... v urgentnem centru ne pridejo v poštev in so v domeni dermatologov, infektologov in drugih specialistov.

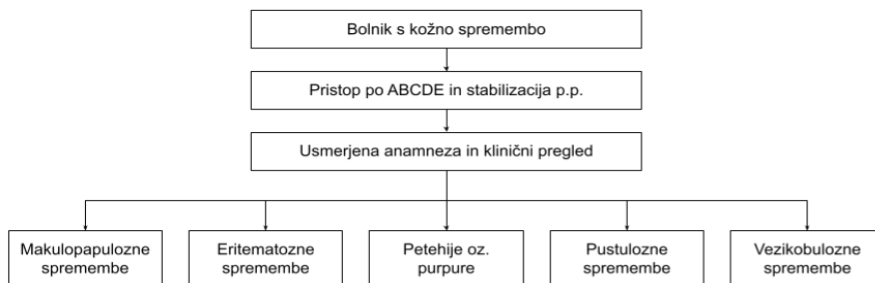
Diferencialna diagnoza

Po začetni stabilizaciji bolnika, anamnezi ter kliničnem pregledu si izoblikujemo nabor diferencialnih diagnoz (slika 1). Poti do sem je več, večina preučene »urgentne« literature priporoča pristop glede na morfologijo kožnih sprememb, katere opredelimo kot (1, 4, 5):

- makulopapulozne,
- eritematozne,
- petehije oz. purpure,
- pustulozne in
- vezikobulozne eflorescence.

K težje potekajoči bolezni s slabšo prognozo nas usmerjajo kombinacija novonastalega izpuščaja z vročino in hipotenzijo, splošna prizadetost bolnika, prizadetost večje površine kože, lezije na sluznicah in hude bolečine, pojav izpuščajev pri dojenčkih, starostnikih in imunokompromitiranih bolnikih (1, 4, 5).

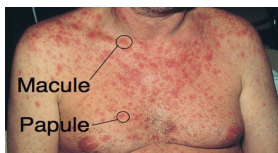
Slika 1: Začetni pristop in diferencialna diagnoza pri bolniku s kožno spremembo (5).



Makulopapulozni izpuščaji

So najpogostejši morfološki tipi izpuščajev, zato imajo tudi najširšo diferencialno diagnozo (slika 3); lahko so povezani z virusno okužbo, lahko pa tudi v sklopu bakterijske okužbe, reakcij na zdravila in imunsko-posredovanih sindromov (5). Kot že uvodoma napisano, ločimo znotraj te skupine izpuščajev makule, ki so v ravnini kože in papule, ki so nad ravnino kože (slika 2) (1-2).

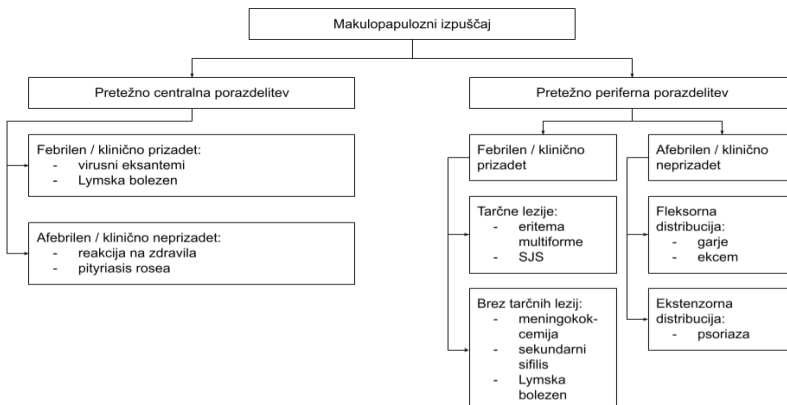
Slika 2: Makulopapulozni izpuščaji (5).



Ključni vprašanji pri obravnavi bolnika z nenadno nastalim makulopapuloznim izpuščajem sta:

- ali je bolnik febrilen oz. klinično prizadet in
- kje so spremembe koncentrirane (centralno – prsi, trebuh, hrbet, ali periferno – okončine)?

Slika 3: Diferencialna diagnoza makulo-papuloznega izpuščaja (5).



Legenda: SJS; Stevens-Johnsonov sindrom.

Lymska bolezen (borelioza)

Je bolezen, ki jo povzroča okužba s spiroheto *Borrelia burgdorferi*, katero prenašajo klopi. Ločimo zgodnji in pozno obdobje bolezn.

Po ugrizu klopa, okuženega z borelijami, lahko bolnik sprva razvije značilno, veliko obročasto lezijo (eritema migrans; slika 4), ki je patognomonična za boreliozo. Pojav eritema migrans označuje zgodnji, lokaliziran stadij Lymške bolezn in se kaže kot pravilni kolobar, velikosti vsaj 5 cm, ki ima na sredini rdečino, okoli nje je koža normalna, rob kolobarja pa je rdeč. Značilno je, da se širi navzven, centralno pa blede. Sama sprememba sicer ni boleča, lahko srbi, tudi nekoliko peče, na dotik je lahko toplejša od okolice (1, 5).

Slika 4: Eritema migrans (11).



Eritema migrans nato čez nekaj tednov izgine, takrat pa je bolnik lahko brez težav, lahko pa, zaradi hematogenega razsoja, razvije sistemske znake: difuzni eritema migrans, meningitis, vročina, AV-bloki različnih stopenj, artralgijske in mialgijske; ob pojavu teh znakov govorimo o zgodnji diseminirani obliki Lymške bolezn.

Za pozno obliko Lymške borelioze so značilni multipli EM in ACA (akrodermatitis chronica atrophicans), občasni ali stalni mono- ali oligoartritis velikih sklepov, redkeje tudi nevrološka stanja (blag encefalitis, polinevropatije) (1, 5).

Redkejša kožna najdba v začetnem obdobju okužbe kot eritema migrans, je borelijski limfocitom (slika 5), ki je modro-rdeča, do nekaj centimetrov velika zatrdlina, sestavljena iz limfocitov, največkrat na ušesni mečici (otroci) oz. v predelu prsne bradavice (odrasli), spremembi pa so lahko pridružene povečane regionalne bezgavke (1, 5).

Slika 5: Borelijski limfocitom (12).



Diagnozo v prvi, lokalizirani fazi postavimo na osnovi anamneze ugriza klopa in značilnega eritema migrans, potrdimo pa jo s serološkimi preiskavami, ki jih delamo tudi pri tipičnem EM.

Prvo fazo (eritema migrans) zdravimo z doksiciklinom (100 mg/12 ur PO 14-21 dni), alternativa je azitromicin (prvi dan 2x 500 mg, nato še 4 dni 500 mg/24 ur PO), pri otrocih lahko damo amoksisicilin (50 mg/kg/dan, razdeljeno na 3 odmerke 14 dni PO), alternativno azitromicin (20 mg/kg/dan prvi dan, razdeljeno na 2 odmerka PO, nato še 4 dni 10 mg/kg/dan v enem odmerku PO) (1, 5, 7).

Eritema eksudativum multiforme (EEM)

Je stanje, ki se lahko pojavlja v več kliničnih oblikah; ločimo EEM minor, ki se pojavlja kot samo-omejujoč izpuščaj ter EEM major, pri katerem se ta izpuščaj razširi na sluznice, lahko ogroža življenje in je po zadnjih dognanjih najverjetneje etiološko in patofiziološko bližje spektru SJS-TEN. Patofiziološko je to avtoimunski proces, ki nastane najpogosteje kot posledica okužbe z virusom herpes simplex, mikoplazmami ali glivami, redkeje je posledica izpostavljenosti nekaterim zdravilom (zlasti sulfonamidom, NSAR, antikonvulzivom in antibiotikom) (1, 5).

Klinično sliko EEM minor predstavljajo okrogle, tarčne lezije – začetna lezija je blede rdeča makula, ki se razširi na dobra 2 cm v roku 24–48 ur; v centru se razvije majhna papula, vezikula ali bula, vmesni obroč pa postane dvignjen nad ravnino kože, edematozen in bled, periferni deli pa postopno postanejo cianotične oz. vijoličaste barve in tvorijo značilno koncentrično obliko tarče. Spremembe so srbeče, na okončinah in po prb. 1-2 tednih izginejo, pacient pa nima posledic. Kadar je vnetje izrazito, se lahko pojavijo tudi vezikule ali bule. V tej fazi zdravimo vzročno (zdravimo okužbo ali odstranimo osumljeno zdravilo), kožne spremembe zdravimo simptomatsko z lokalnimi glukokortikoidi (1, 5).

V nasprotju z EEM minor pa je EEM major življenje ogrožujoče stanje. Klinična slika je podobna EEM minor, le da še dodatno prizadene sluznice, najpogosteje ust in oči (slika 6). Obravnava in zdravljenje (kot povsod v urgenci) temelji na ABCDE pregledu in stabilizaciji, čimprejšnjo prekinitvev učinkovine, ki je povzročila stanje (ali se sumi, da je povzročila stanje) ter nadomeščanje tekočin, analgezija, antihistaminiki, kortikosteroidi in oskrba erozij. Pri ponavljajočih zagonih herpesa z EEM je potrebno dolgotrajno profilaktično zdravljenje z virostatikom. Potrebna je konzultacija z dermatologom, ki bo tudi odvzel vzorce za biopsijo, če bo potrebno (1, 5).

Slika 6: Kožne najdbe pri EEM major (6).

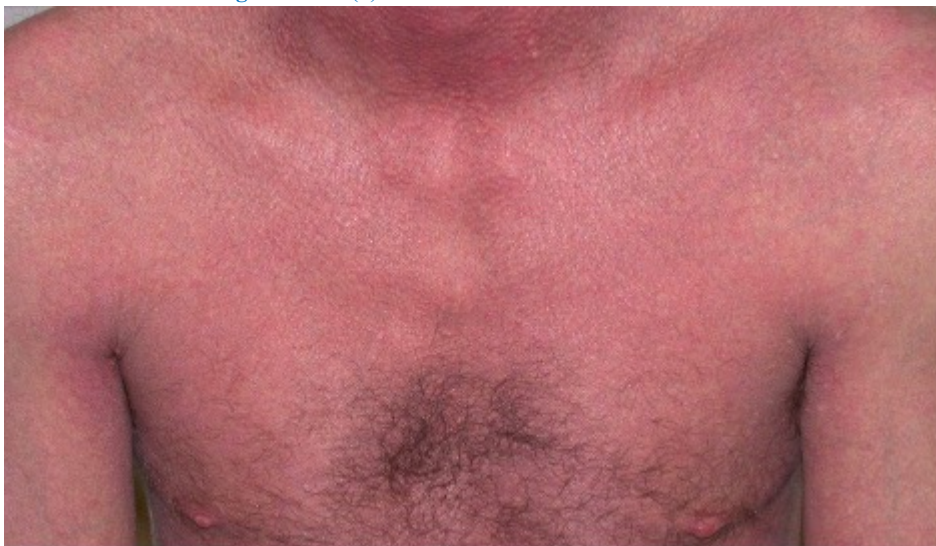


Eritematozni eksantemi

Eritem (slika 7) je makula, ki je rdečkaste barve; do tega pride zaradi kapilarne kongestije, vzrok temu pa so številni vnetni in infekcijski dejavniki (1, 2, 5).

Eritrodermija opisuje difuzen eritem, ki obsega praktično kožo celega telesa in je običajno posledica kronične vnetne bolezni kože. Eritrodermija nastopi postopoma, kadar gre za reakcijo na zdravilo pa je nastanek nenaden. Pogostejši vzroki so poslabšanja že obstoječe kožne bolezni (psoriza, atopijski dermatitis), kožni limfomi (Mycosis fungoides, Sezary sindrom), ki običajno ne spadajo v domeno urgentnega zdravnika (1, 2, 5).

Slika 7: Primer difuznega eritema (5).



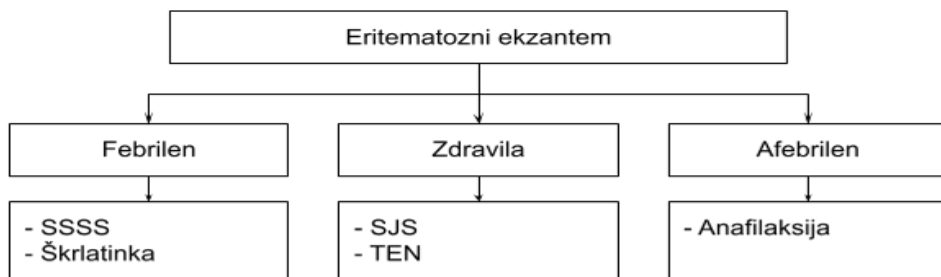
Pri diferencialni diagnostiki bolnikov z akutno nastalim eritemom in buloznimi spremembami lahko opravimo tudi test prisotnosti ali odsotnosti znaka Nikolskega (Slika 8).

Slika 8: **Znak Nikolskega.** S prsti izvajamo nežni pritisk s strani na nespremenjeno kožo, če tam nastane mehurček, pomeni, da se je epidermalna plast razslojila, kar velja za pozitiven znak Nikolskega, prav tako velja za pozitivnega, kadar se pri pritisku na vrh mehurja le-ta razširi (2, 8).



Diferencialno diagnostični algoritem bolnikov z eritematoznim izpuščajem prikazuje slika 9.

Slika 9: Diferencialna diagnoza pri bolniku z eritematoznim izpuščajem (5).



Legenda: SSSS, stafilokokni eksfoliativni dermatitis; SJS, Stevens-Johnsonov sindrom; TEN, toksična epidermalna nekroliza.

Stafilokokni eksfoliativni dermatitis (SSSS)

Ali stafilokokni »scalded skin« sindrom (SSSS) se pogosteje pojavlja pri mlajših otrocih (< 5 let), povzročajo pa ga sevi *Staphylococcus aureus*, ki sproščajo eksfoliativni toksin. Bolnik ima lahko pred pojavom sistemske prizadetosti lokalno stafilokokno okužbo kože – impetigo. Pri takem bolniku se običajno nenadno pojavi vročina ter difuzni, pobledevajoč eritem, sprva okrog ust in anogenitalno, nato se v nekaj urah razširi po telesu. Kasneje se razvijejo povrjni mehurji, ki počijo in nastajajo erozije. Znak Nikolskega je pozitiven. Koža teh predelov je boleča. Ena od značilnosti je, da sluznice niso prizadete. Sčasoma lahko bolniki iz teh kožnih sprememb razvijejo ohlapne bule (1, 5, 9).

Ob sumu na okužbo se odvzamejo hemokulture in kužnine s kože (običajno so negativne), nazofarinksa oz. drugih sumljivih žarišč. Zdravljenje temelji na antistafilokoknih antibiotikih (5,7);

- pri otrocih: kloksacilin 50-100 mg/kg/dan, razdeljeno na 4 odmerke PO (5-7 dni), alternativno klindamicin 30-40 mg/kg/dan na 3 odmerke IV/PO (5-7 dni),
- kadar je v okolju visoka prevalenca MRSA, je antibiotik izbire vankomicin.

Potrebno je tudi vse podporno zdravljenje (nadomeščanje tekočin in elektrolitov) ter oskrba erozij na koži (1, 5, 9).

Prognoza je pri otrocih ugodna, pri odraslih pa je smrtnost dokaj visoka, saj se bolezen lahko zaplete s pljučnico ali celo sepsa (1, 9).

Škrlatinka

Je predvsem otroška nalezljiva bolezen, ki jo povzroča *Streptococcus pyogenes* (β -hemolitični streptokok skupine A), ki izloča eritrogene toksine. Okužba se običajno širi kapljično ali z neposrednim stikom z okuženo osebo. Klinična slika je sestavljena iz močno vnetega žrela z belimi oblogami, visoke vročine (> 38,5 °C), povečanih in otečenih vratnih bezgavk ter eritematoznega izpuščaja, ki se v 48 urah po prvih simptomih pojavijo na trebuhu in prsih, nato se širi v pregibe in kožne gube na vratu, pod pazduho, v dimlje, na komolce in kolena, nikoli pa ga ni na obrazu. Izpuščaj na pritisk obledi, po pribl. tednu dni pa se prizadeta koža prične luščiti. Značilen je tudi malinast jezik, ki je sprva belo obložen, kasneje pa postane gladek in živordeč. Prisotni so lahko tudi glavobol, utrujenost, slabost, bruhanje (10).

Diagnoza se najpogosteje postavi na osnovi značilne klinične slike v kombinaciji s Centorjevimi kriteriji, pomagamo pa si lahko s hitrimi antigenski testi, ki so sicer nizko občutljivi in specifični ali s kužninami brisa žrela, ki pa niso priporočljivi, saj ne razlikujejo med okužbo in klicenoštvom. Zdravimo z antibiotikom (penicilin, alternativno makrolidi) (7,10).

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)

Je sindrom, ki ga povzročijo nekatera zdravila, ki imajo za posledico razslojitev oz. odstop epidermisa, sicer je pa to blažji spekter bolezni SJS/TEN, le da je pri SJS z epidermolizo prizadete manj kot 10 % telesne površine, pri TEN pa več kot 30 % telesne površine (1, 5).

Značilni prodromalni simptomi so kašelj s produktivnim, gostim izmečkom, glavobol, utrujenost in bolečine v sklepih, značilno so prizadete koža in sluznice. Pojavi se pekoč izpuščaj, ki se pojavi simetrično na obrazu in zg. delu trupa; sprva je makularen, v obliki tarčastih lezij, kasneje pa se razvije v bule, ki počijo, nastanejo erozije in izpostavijo kožo sekundarnim okužbam (1, 5). Prizadete sluznice so eritematozne, otečene, mehurjaste, lahko ulcerirajo.

Zdravljenje temelji na prekinitvi vzročnega zdravila ter podporni terapiji (1,5).

Toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Je resna sistemska reakcija na zdravila (zlasti na sulfonamide, antikonvulzive in antivirolike), povzročajo pa jo lahko tudi okužbe z *Mycoplasma pneumoniae* in CMV. TEN je pravzaprav napredovala stopnja sindroma Stevens Johnson, pri katerem erozije in bule zavzemajo več kot 30 % površine kože. Običajno se sprva pojavi makulopapulozen eksantem, ki pri huje potekajoči bolezni napreduje v difuzen eritem z bolečo kožo in kasnejšo razslajitvijo, bolnik je febrilen in klinično prizadet. Koža se običajno razslaja v velikih krpah, prizadete so tudi sluznice oči, ust in spolovila. Smrtnost je visoka, do 35 %. Pri prognozi si pomagamo s točkovnikom SCORTEN. Zdravljenje temelji na prekinitvi vzročnega zdravila, simptomatski podpori in lokalni oskrbi erozij kože (1, 5).

Trdnih dokazov o učinkovitosti sistemske imunosupresivne terapije zaenkrat še ni. Za bolnike s prizadetostjo večje površine kože se priporoča oskrba na oddelku za zdravljenje opeklin (1, 5).

Sindrom toksičnega šoka (TSS)

Povzročajo ga toksini, ki se izločajo po primarni okužbi s stafilokoki ali streptokoki. Vzroki so običajno uporaba raznih tamponov za epistakso ali kirurške rane ali pa poporodna okužba, nezdravljeni abscesi ipd. Tipična slika TSS je febrilen in klinično prizadet bolnik, ki lahko ima zaradi masivne vazodilatacije refraktarno hipotenzijo, na koži pa najdemo difuzni eritematozni izpuščaj, ki se sčasoma prične luščiti (predvsem dlani in stopala). Tak bolnik je običajno sprejet na oddelek intenzivne terapije, saj potrebuje parenteralne antibiotike (klindamicin, vankomicin) ter vso kardiocirkulatorno podporo (vazopresorji), v sklopu zdravljenja pa je potrebno tudi čim prej poskrbeti za oskrbo ran oz. eliminacijo kužnih žarišč (1, 5).

Anafilaksija

Je generalizirana alergijska reakcija, ki neposredno ogroža življenje. Nanjo posumimo, kadar imamo akutno obolelega in prizadetega bolnika, ki ima prizadeto tudi kožo oz. sluznice. Bolniki imajo

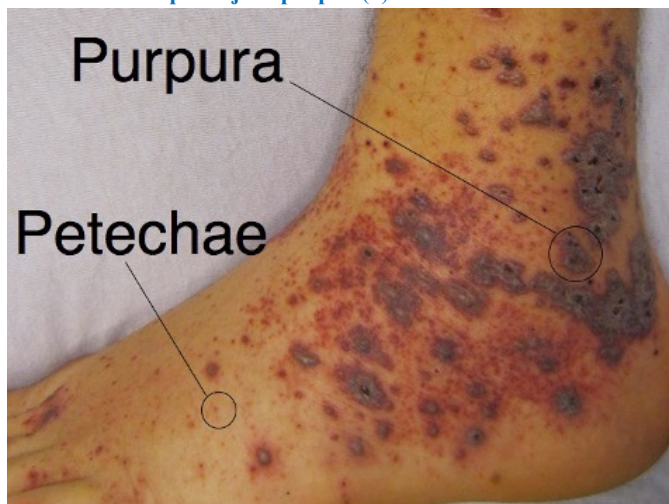
tipično generalizirane urtike, srbečico in rdečico kože, sluznice so otečene (npr. jezik, ustnice), prisotni pa morajo biti tudi dihalna prizadetost (dispneja, sopenje, stridor, hipoksija) ali simptomti hipoperfuzije (hipotenzija, sinkopa, motnje zavesti). Pogoste so tudi bolečine v trebuhu, bruhanje in driska (1, 5).

Temelj zdravljenja je adrenalin (odrasli in otroci > 12 let 0,5 mg IM, otroci 6-12 let 0,3 mg IM, otroci < 6 let 0,15 mg IM), potrebno pa je tudi celotno podporno in simptomatsko zdravljenje (oskrba dihalne poti in optimizacija oksigenacije, nadomeščanje tekočin idr.) (1, 5). Več o anafilaksiji je na voljo v drugih prispevkih Šole urgentne medicine.

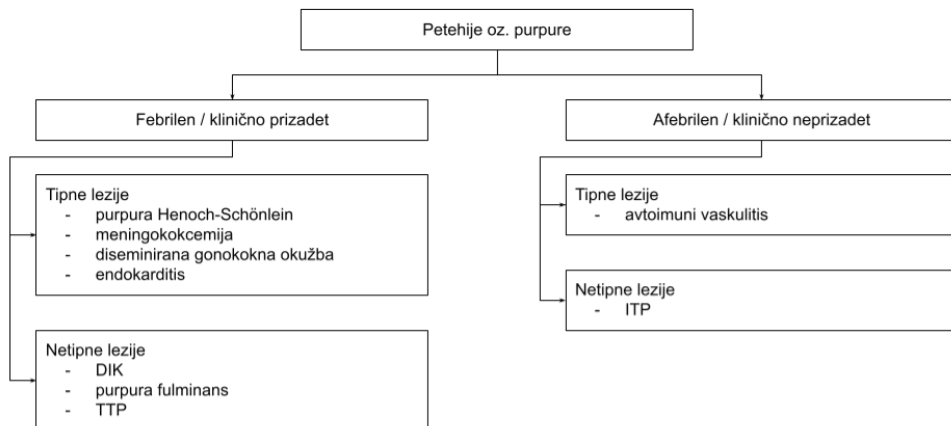
Petehije oz. purpure

Petehije so majhne, rdeče makule napolnjene s krvjo, ki nastanejo zaradi povečane prepustnosti kapilar. Petehije nad 0,5 cm imenujemo purpure (slika 10). Njihova značilnost je, da ob pritisku ne pobledejo. Razlikujemo tipne purpure, ki so najpogosteje posledica vaskulitisa ali okužbe ter netipne petehije ali purpure, ki so običajno posledica stanj s trombocitopenijo (npr. diseminirana intravaskularna koagulacija ali idiopatska trombocitopenična purpura). Slika 11 prikazuje poenostavljeno diferencialno diagnozo bolnika s petehijami oz. purpurami (1,4-5).

Slika 10: Prikaz petehij oz. purpur (5).



Slika 11: Diferencialna diagnoza pri bolniku s petehijami (5).



Legenda: DIK, diseminirana intravaskularna koagulacija; ITP, idiopatska trombocitopenična purpura; TTP, trombotična trombocitopenična purpura.

IgA vaskulitis (Purpura Henoch-Schönlein)

Avtoimunski sistemski vaskulitis, ki se pojavlja zlasti pri otrocih in, ki prizadene predvsem kožo nog, zadnjice in rok ter ledvice. Pogosto se pojavijo po predhodni okužbi ali izpostavljenosti zdravilu. Prizadeta je lahko le koža, v tem primeru predvsem na spodnjih okončinah najdemo tipne purpurične papule, lahko pa bolezen spremljajo bolečine v trebuhu in sklepih, zlasti kolen, gležnjev in komolcev. Bolečina v trebuhu je lahko povezana s slabostjo in bruhanjem, intususcepcijo, drisko ali zaprtjem. Pri do 20 % bolnikov se lahko pojavlja hematurija. Manj kot 1 % bolnikov razvije kronično ledvično bolezen. Pri bolniku poskušamo poiskati vzrok za nastanek vaskulitisa in izključiti sistemsko prizadetost (ledvic, črevesja in sklepov).

Zdravljenje izoliranih kožnih sprememb je v večini primerov simptomatsko, pri sistemski prizadetosti pa se odločamo tudi o imunosupresivni terapiji. Bolezen ima ugodno prognozo, polno okrevanje je moč pričakovati pri vsaj 80 % bolnikov (1, 5, 6).

Avtoimunski vaskulitis

Vaskulitis pomeni vnetje krvnih žil, ki se lahko kaže z zelo raznoliko klinično sliko. Zaradi vnetja malih žil oz. kapilar pride do povečane prepustnosti, kar vodi v nastanek tipnih petehij. Pogostejši so sekundarni vaskulitisi, zlasti zaradi okužb, vnetij, malignomov, motenj kolagena, reakcij na zdravila (penicilini, cefalosporini, sulfonamidi idr.). Primarne vaskulitise delimo glede na velikost prizadetih žil. Vaskulitis velikih žil obsega temporalni (gigantocelični) arteritis in Takayasujev arteritis, vaskulitis srednjih žil obsega Kawasakijevo bolezen in nodozni poliarteritis, medtem ko vaskulitis malih žil obsega ANCA vaskulitise, IgA vaskulitis malega žilja, krio-globulinemični vaskulitis, urtikarijski vaskulitis in anti-GMB bolezen (1, 5, 6).

Pri vaskulitisih velikih in srednjih žil se na koži pojavljajo spremembe kot so livedo retikularis, livedo racemosa, ulkusi, nekroze. Pri vaskulitisih malih žil se na koži običajno pojavi tipna purpura (1, 5, 6).

Meningokokcemija

Meningokokni meningitis nastane zaradi okužbe z *N. meningitidis*. Bolezen je nezdravljena smrtna, smrtnost pa je visoka tudi ob ustreznem zdravljenju (prb. do 20 %).

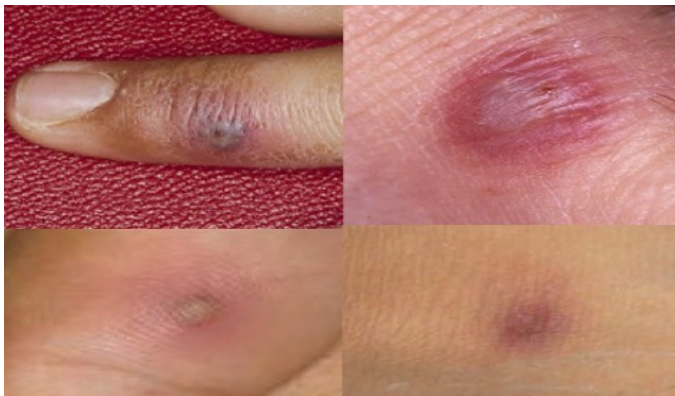
Tipična klinična slika obsega klinično prizadetega pacienta, ki je febrilen, ima mrzlico, glavobol oz. motnjo zavesti, bolečine po mišicah, mu je slabo, bruha, lahko je šokiran. V roku 24 ur po okužbi se pojavi kožni izpuščaj, ki je sprva eritematozen, makulopapulozen in se pojavlja na zapestjih in gležnjih, kasneje pa se izpuščaji razvijejo v tipne petehije (1, 5, 6).

Zdravljenje je obvezno že ob sumu na bolezen, sicer pa diagnozo postavimo na osnovi hemokultur in pregleda likvorja na kužnine ter barvanja kožne spremembe po Gramu. Zdravilo izbora so cefalosporini, alternativno karbapenemi. Vankomicin lahko dodamo, kadar o povzročitelju nismo povsem prepričani. Antibiotični terapiji lahko dodamo deksametazon, ki bi naj zmanjšal nevrološke posledice okužbe (10 mg/6 ur IV za 4 dni, 15 min pred prvim odmerkom antibiotika). Zdraviti moramo tudi izpostavljene osebe oz. tiste v tesnem stiku (6, 7). Bolnika seveda sprejmemo na infekcijski oz. intenzivni oddelek, odvisno od splošne prizadetosti in potrebi po naprednem zdravljenju.

Diseminirana gonokokna okužba

Je sistemska okužba z *N. gonorrhoeae*, ki običajno povzroča uretritis in cervicitis, lahko tudi faringitis, proktitis in konjunktivitis. Če je okužba nezdravljena, se približno v 3 % primerov razširi – takrat govorimo o sistemski gonokokni okužbi. Sistemska okužba lahko povzroča septični artritis brez kožnih manifestacij, lahko pa vodi v značilno kombinacijo tenosinovitisa, poliartritisa in izpuščaja. Bolniki so običajno prizadeti, imajo vročino, mrzlico in bolečine po mišicah. Kožne spremembe (slika 12) predstavlja pogosto le nekaj lezij, običajno na distalnih delih okončin, ki jih lahko ob nepozornosti z lahkoto spregledamo. Eflorescence so sprva petehijske makule, kasneje, z nastankom mikroabscesov okoli emboliziranih bakterij, pa se spremembe razvijejo v papule in pustule (1, 5, 6).

Slika 12: **Kožne spremembe pri diseminirani gonokokni okužbi (5).**

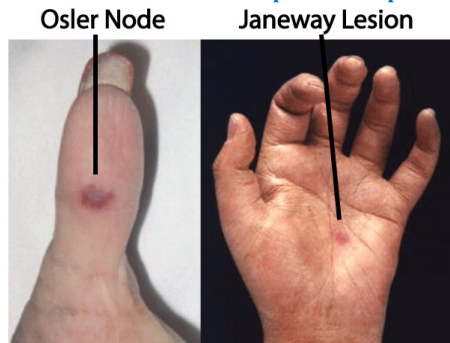


Diagnozo postavimo na osnovi pozitivnih hemokultur ter kužnin za kultivacijo iz cerviksa oz. uretre oz. kožnih sprememb. Priporoča se tudi odvzem vzorcev iz drugih potencialnih mest izvorov (npr. žrelo, rektum), v primeru sklepne prizadetosti pa se priporoča tudi nativni pregled in kultivacija aspirata sklepa. Smiselno je tudi testiranje bolnika na preostale spolno prenosljive bolezni. Bolnika sprejmemo na oddelek in ga pričnemo zdraviti z antibiotiki (cefalosporini, sprva IV, nato nadaljujemo per os) (5-7).

Endokarditis

Okužbo srčnih zaklopk najpogosteje povzročajo streptokoki skupine viridans ali *S. aureus*. Bolniki imajo različne nespecifične simptome, prednjačijo vročina, utrujenost oz. oslabelost, zmanjšan apetit, novonastali srčni šum. Prisotne so lahko številne kožne spremembe (slika 13): tipne petehije, Janewayjeve lezije (neboleče makule po dlaneh in stopalih), Oslerjevi vozlički (boleči vozlički na blazinicah prstov rok in nog), vejčaste krvavitve pod nohti. Diagnoza se postavi na podlagi ultrazvočnega pregleda srca (vegetacije na zaklopkah) in pozitivnih hemokultur. Začetno zdravljenje obsega širokospektralne antibiotike (vankomicin, gentamicin), ki ga nato prilagodimo glede na rezultat antibiograma. Več o endokarditisu je sicer napisano v ločenem poglavju (5, 6).

Slika 13: **Nekatere kožne spremembe pri endokarditisu (5).**



Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) in purpura fulminans

Pri DIK-u pride do neprimerno aktivirane koagulacijske kaskade, ki vodi v prekomerno nastajanje trombina in fibrina, kar vodi do okluzij žil in posledične odpovedi organov, temu pa sledi aktivacija procesov fibrinolize, kar vodi v krvavitve. Najpogosteje se pojavi po predhodni okužbi z meningokoki oz. drugimi Gram negativnimi organizmi (Gram negativna sepsa), v nosečnosti, po večji travmi, napredovalem malignomu (1, 5, 6).

Bolniki so klinično prizadeti, pogosto febrilni in šokirani, lahko krvavijo iz večih mest, hemoragične bule hitro nastajajo, opazne so netipne petehije, pride do večorganske odpovedi. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in laboratorijskih preiskav: trombocitopenija, podaljšana protrombinski in parcialni tromboplastinski čas, povišan D-dimer, zmanjšana konc. fibrinogena. Bolnika je potrebno sprejeti na oddelek intenzivne terapije in konzultirati hematologa, zdravljenje pa temelji na vzroku; uporabljamo folate, vitamin K, svežo zamrznjeno plazmo, transfuzije trombocitov in eritrocitov, ob izraženih trombozah dajemo heparin (1, 5, 6).

Purpura fulminans predstavlja končno stopnjo v razvoju DIK-a (1, 5, 6).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Je bolezen neustrezne agregacije in aktivacije trombocitov, ki vodi v nastajanje majhnih strdkov, hemolizo in okvaro organov, smrtnost pa presega 90 %, če boleznini ne zdravimo. Klinična slika je sestavljena iz kombinacije vročine, trombocitopenije, hemolitične anemije, ledvične odpovedi in motnje zavesti. Zaradi prekomerne porabe trombocitov se pojavijo netipne petehije. Za postavitev diagnoze in začetno zdravljenje zadostuje laboratorijski izvid s trombocitopenijo in hemolitično anemijo ter povišanim LDH. Izvidi protrombinskega in parcialnega tromboplastinskega časa ter koncentracije fibrina so normalni. Čim prej je potrebna konzultacija s hematologom. Zdravimo s plazmaferezo, transfuzija trombocitov pa je zaradi pospešenega nastajanja novih strdkov kontraindicirana (1, 5, 6).

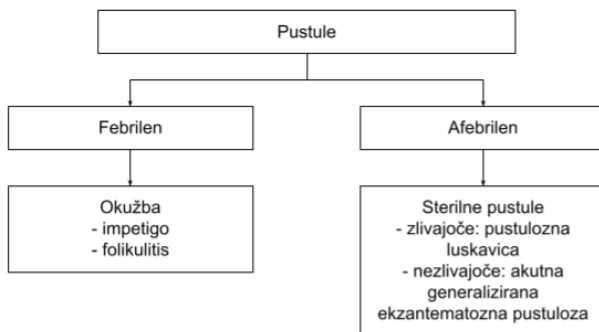
Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP)

Bolezen, za katero je značilna izolirana trombocitopenija, ki povečuje tveganje za krvavitve. Nastane kot posledica nastanka IgG protiteles proti trombocitom, pogosto po okužbi. V klinični sliki najdemo modrice, netipne purpore in petehije, krvavitve iz dlesni, hemoragične bule na sluznicah, epistakso. Bolezen je pogostejša pri otrocih, pri katerih poteka tudi bolj akutno, je pa pogosto samoomejujoča. Najresnejši zaplet boleznini je intrakranialna krvavitev, ki se pojavi pri konc. trombocitov pod $10 \times 10^3/\mu\text{L}$, kar se zgodi pri slabem odstotku primerov. Zdravljenje temelji na kortikosteroidih (1, 5, 6).

Pustulozni ekzantemi

Pustula je z gnojem napolnjen mehurček na koži, ki se najpogosteje pojavlja zaradi bakterijske okužbe lasnega mešička (folikulitis), lahko pa se pojavlja tudi zaradi vnetnih boleznini, kot npr. pustulozna luskavica. Slika 14 prikazuje diferencialno-diagnostični algoritem.

Slika 14: Diferencialno-diagnostični algoritem pustul (1,4,5).



Impetigo

Je gnojna okužba vrhnjega sloja kože, ki ga povzročajo stafilokoki ali streptokoki (1, 4, 5). Prepoznamo ga po pojavu mehurčkov in krast na koži, ki se lahko razširi na različne dele telesa in tudi ljudi, s katerimi je oboleli v tesnejšem stiku. Spremembe nastanejo na mestih predhodno poškodovane kože (npr. majhne ranice), ki omogoča vstop bakterijam. Bolezen se pojavlja predvsem pri otrocih in je najpogostejša okužba kože pri predšolskih otrocih, je pa redka pri otrocih, mlajših od 2 let (1, 4, 5).

Na koži se najprej pojavijo papule, iz katerih nastanejo zagnojeni mehurčki, kasneje se razvije debela krasta, ki lahko ostane tudi več tednov. Spremembe redko bolijo ali srbijo, se pa lahko širijo po telesu (1, 4, 5). Diagnoza je klinična. Zdravljenje je antibiotično, pri nezapleteni obliki s pomočjo antibiotičnih mazil, pri razširjeni obliki pa per os. Zdravljenje je pomembno iz epidemiološkega vidika v ozkih skupnostih ter iz vidika preprečevanja akutnega poststreptokoknega glomerulonefritisa.

Folikulitis

Je bakterijska okužba lasnega mešička, praviloma povzročena s *S. aureus*, lahko pa tudi s *P. aeruginosa* (1, 4, 5). Sprememba se kaže kot 2-3 mm velik mehurček, izpolnjen z rumeno-zelenim gnojem, iz katerega izhaja las oz. dlaka. Spremembe so lahko posamične ali v skupinah (1, 4, 5). Z naraščanjem globine okužbe se veča tudi mehurček. Mehurčki se značilno ne večajo ali zlivajo, temveč po nekaj dnevih počijo, koža pa se zaceli. Okužba se pogosto pojavlja na zadnjici in udih, pri otrocih tudi na lasišču. Bolniki navajajo blago bolečino, draženje in pekoč občutek, pri razširjeni boleznih lahko pride tudi do vročine, povečanih bezgavk.

Zdravimo s topikalnimi antibiotiki, ob razširjeni okužbi pa dajemo antibiotike per os (1, 4, 5). Potrebna je tudi ustrezna splošna higiena.

Akutna generalizirana ekzantematозна pustuloza (AGEP)

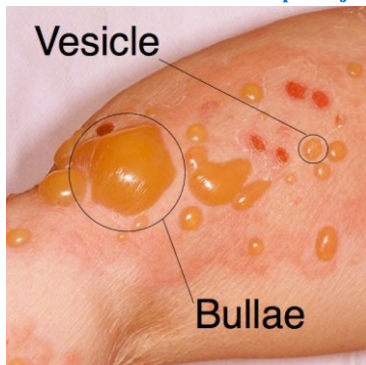
Gre za redko kožno reakcijo na zdravila (zlasti antibiotike). 1-2 tedna po začetku zdravljenja se pojavijo pustule na koži obraza in kožnih gubah, ki se razširijo po celem telesu, razen na dlani in

podplate. Spremembe pogosto srbijo, izzvenijo pa v roku 7- 14 dni po prenehanju dajanja učinkovine.

Vezikulobulozni izpuščaji

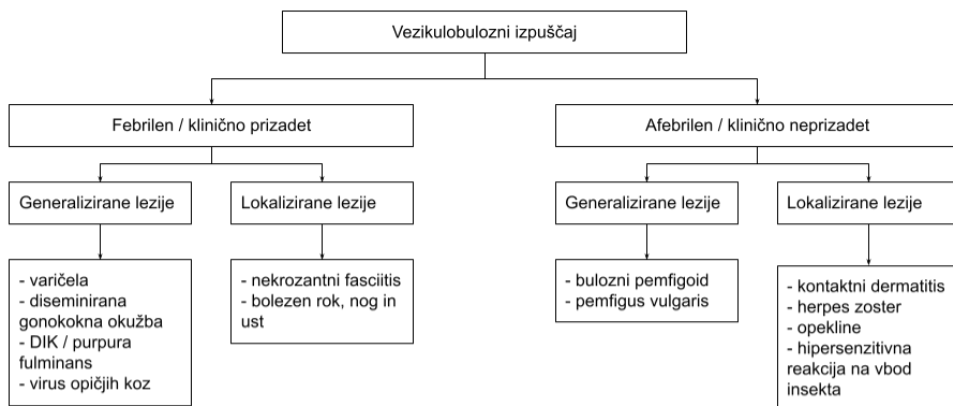
Za vezikulobulozne izpuščaje je značilna prizadetost dermalno-epidermalne meje, kjer pride do razslojevanja, kar klinično vidimo kot mehurje. Morfologija mehurjev je odvisna od mesta razcepišča. O vezikulah govorimo, kadar so lezije < 1 cm, o bulah pa, kadar so lezije > 1 cm (Slika 15) (2, 5).

Slika 15: Vezikulobulozni izpuščaji (5).



Pristop in diferencialna diagnoza pri takem bolniku, po začetni oceni stanja in stabilizaciji, temelji na prisotnosti vročine oz. klinični oceni prizadetosti ter na pretežni porazdelitvi lezij (generalizirano ali lokalizirano) (Slika 16) (1,5).

Slika 16: Diferencialna diagnoza vezikulobuloznih izpuščajev (5).



Legenda: DIK; diseminirana intravaskularna koagulacija.

Varičela

Je okužba z virusom Varicella-Zoster (herpesvirus), ki se pojavlja zlasti pri otrocih (norice oz. vodene kože). Prenaša se kapljično. Bolezen se začne s prodromi (vročina, neješčnost, faringitis), tem pa v nekaj dneh sledijo kožne spremembe, ki so sprva makularne, nato pa se razvijejo v papularne in nato vezikularne, dokler se sčasoma ne spremenijo v kruste; pri istem bolniku lahko sicer opazujemo kožne spremembe v različnih fazah razvoja. Bolezen pri otrocih običajno poteka benigno, odrasli pa lahko zbolijo, če boleznijo še niso preboleli – potek je takrat bolj neugoden. Najpogostejši zapleti so okužbe mehkih tkiv, dehidracija ter tudi nevrološki zapleti (encefalitis, Rejev sindrom). V večini primerov je zdravljenje simptomatsko (1, 5).

Nekrozantni fasciitis

Je hitro napredujoča okužba mehkih tkiv z značilnim uničenjem podkožnega maščevja in mišičnih ovojnic ter sistemsko toksičnostjo, ki imajo za posledico visoko smrtnost. Glede na povzročitelja okužbe ločimo tri tipe (tip 1 polimikrobna okužba, tip 2 β -hemolitični streptokoki skupine A, tip 3 klostridiji), do okužbe lahko pride na kateremkoli delu telesa, v praksi pa so najpogosteje prizadete okončine, perinej in spolovilo, le redko trup (1, 5).

V zgodnjem poteku okužbe so kožni znaki blagi in nespecifični, zato se stanje pri tretjini bolnikov napačno opredeli kot celulitis; na resnejši potek nas opozarjajo vročina, klinična prizadetost, hipotenzija, neznosna bolečina kože ter bolečina, ki presega robove eritemov. Kasneje se razvijejo bolj značilni kožni znaki (slika 17): bule, krepitacije in nekroze kože (1, 5).

Zdravljenje mora biti agresivno, s polno simptomatsko podporo in širokospektralnimi antibiotiki IV, ključna pa je kirurška oskrba okuženih predelov (1,5).

Slika 17: **Značilne kožne najdbe pri nekrozantnem fasciitisu (14).**



Bolezen rok, nog in ust

Je okužba s Coxsackie A virusom, ki prizadene zlasti otroke. Bolniki imajo vročino, kožne najdbe (slika 18) pa obsegajo vezikle v predelu ust, ki so na jeziku in bukalni sluznici ter majhne mehurčke, ki jih najdemo zlasti na dlaneh in stopalih, redkeje zadnjici, lahko pa tudi na genitalijah. Okužba se širi kapljično preko nosnih izločkov in sline, tudi preko tekočine v mehurčkih in blata. Zdravljenje je simptomatsko (dobra analgezija zlasti ustnega predela, da zagotovimo ustrezno hranjenje in spodbujanje k zadostnemu vnosu tekočin) (1, 5).

Slika 18: Kožne najdbe pri boleznih rok, nog in ust (5).



Bulozne dermatoze (bulozni pemfigoid, pemfigus vulgaris)

Bulozni pemfigoid je avtoimuna bolezen, ki se pojavlja predvsem pri starejših (običajno nad 65. letom starosti) in za katero so značilni pojavi kožnih mehurjev. Bolezen se začne s prodromalno fazo, ki traja nekaj tednov do mesecev in za katero so značilne srbeče ekcematozne, papularne ali urtikarijske kožne spremembe. Prodromalni fazi sledi pojav napetih, čvrstih mehurjev in bul (po njih to bolezen ločimo od pemfigus vulgaris, pri katerem so bule ohlapne in površinske), najpogosteje na trupu, fleksornih delih okončin ter aksilarnih in ingvinalnih gubah. Slaba tretjina bolnikov lahko ima spremembe tudi na sluznicah. Diagnoza postavimo s pomočjo histopatološke in imunofluorescenčne preiskave. Zdravljenje temelji na lokalnih, peroralnih kortikosteroidih ter dodatni imunosupresivni terapiji (1, 5).

Podobno kot bulozni pemfigoid je tudi pemfigus vulgaris avtoimuna bolezen, za katero so značilni kožni mehurji, le da se tipično pojavlja pri ljudeh poznih srednjih let (40-60 let), bule pa so ohlapne, bolj površinske in se združujejo v večja področja, na katerih pride do razslojevanja kože (zato je tu fenomen Nikolskega pozitiven, pri buloznem pemfigoidu pa ne). Pri teh bolnikih so lahko prisotne tudi boleče erozije sluznic. V zdravljenju so pomembni oskrba ran (ravnamo podobno kot z

opeklinsko rano), analgezija, nadomeščanje tekočin in elektrolitov in preprečevanje sekundarnih okužb. Vzročno zdravimo s kortikosteroidi in drugimi imunosupresivi (1, 5).

Herpes zoster (pasovec)

Nastane kot reaktivacija latentne okužbe z virusom varicella-zoster (VZV), za katerim smo v otroštvu zboleli za noricami (vodenimi kozami). Značilni so dokaj nenaden izbruh precej bolečih vezikuloznih izpuščajev, ki so omejeni na posamezni dermatom in, ki ne prehajajo polovice telesa. Izpuščaji so sprva lahko eritematozne papule, ki se nato razvijejo v skupke vezikul na že obstoječih spremembah. Pogosto se zgodi, da sta huda bolečina in akutni nevritis prisotna še pred pojavom kožnih sprememb (1, 5).

Pri sicer zdravih posameznikih okužba posebnih posledic ne pušča, prb. 8 % jih trpi za postherpetično nevralgijo, sicer pa se lahko v manjšem deležu pojavljajo še sekundarne bakterijske okužbe, uveitis in keratitis, motorična nevropatija, meningitis, herpes zoster oticus idr. Nasprotno, pri imunokompromitiranih posameznikih lahko okužba z VZV povzroča hude zaplete s prizadetostjo organov; za diseminirano kožno obliko so značilne generalizirane vezikularne lezije, ki prizadenejo več dermatomov, pride lahko do nastanka pljučnice, hepatitisa ali virusnega meningoencefalitisa. Pri okuženih nosečnicah lahko pride do prirojenga varičela sindroma otroka (hipoplazija okončin, nevrološke abnormalnosti, strukturne motnje oči) (1, 5).

Akutni iritativni in alergijski kontaktni dermatitis

Pri akutno nastalih lokaliziranih spremembah, zlasti na izpostavljenih predelih kože, pomislimo tudi na kontaktni dermatitis. Iritativni oz. toksični kontaktni dermatitis se pojavi po stiku kože z iritantom oz. toksičnim snovem. Vzrok so lahko kisline, baze, detergenti pa tudi deli rastlin in živali. Zlasti pogost je t.i. fitofotodermatitis, kjer pride do reakcije na koži zaradi sočasnega delovanja rastlinskih iritantov in UV žarkov. Rastline, ki lahko povzročajo reakcijo so peteršilj, repa, fige, limete ... Na koži v nekaj urah nastanejo eritematozne vezikule in bule. Zdravljenje je z lokalnimi steroidi (2).

Pri bolnikih s kontaktno senzibilizacijo lahko po stiku z alergenom pride do nastanka akutnih vnetnih sprememb z vezikulami in bulami. Običajno se spremembe pojavijo v 48-72 urah (2).

Reference

1. Nguyen T, Freedman J. Dermatologic Emergencies: Diagnosing and Managing Life-Threatening Rashes. *EM Practice*. 2002; 4(9).
2. Kansky A. Propedeutika. In Kansky A, Miljković J, editors. *Kožne in spolne bolezni*. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 20-8.
3. Naveršnik M. Dermatovenerologija. In Čuješ U, Kostanjevec S, editors. *Medicinčnik*. Maribor: Društvo študentov medicine Maribor; 2013. p. 371-8.
4. Thomas JJ, Perron AD, Brady WJ. Approach to Skin Disorders in the Emergency Department. In Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1599-611.
5. Santistevan J. emDocs. [Online].; 2016 [cited 2016 November 6. Available from: <http://www.emdocs.net/9009-2/>
6. Kammer D, Murphy-Lavoie H, Leigh LeGros T. EM Rashes: A visual guide to common skin conditions and rashes [iOS App].: EMRA; 2016.
7. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2nd ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
8. Jindal S. Nikolskiy and Bulla spread signs. [Online].; 2015 [cited 2016 November 11. Available from: <http://drsaurabhjindal.blogspot.si/2015/03/nikolskiy-and-bulla-spread-signs.html>.
9. Gorenšek U K, Kecejl L N. Kožni znaki sistemskih okužb in internih malignih obolenj. *Acta Dermatoven*. 2010; 19(1): p. 97-103
10. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Škrlatinka. [Online].; 2015 [cited 2016 November 11. Available from: <http://www.nijz.si/sl/skrlatinka-0>
11. Center for Disease Control and Prevention. Wikipedia. [Online].; 2007 [cited 2016 November 14. Available from: https://sl.wikipedia.org/wiki/Lymska_borelioza#/media/File:Erythema_migrans_-_erythematous_rash_in_Lyme_disease_-_PHIL_9875.jpg
12. Spectrum11. Wikipedia. [Online].; 2011 [cited 2016 November 13. Available from: https://sl.wikipedia.org/wiki/Lymska_borelioza#/media/File: Borrelial_lymphocytoma.jpg
13. Center for Disease Control and Prevention. Wikipedia. [Online].; 2002 [cited 2016 November 13. Available from: https://sl.wikipedia.org/wiki/Črne_koze#/media/File:Smallpox.jpg
14. Smuszkiwicz P, Trojanowska I, Tomczak H. Wikipedia. [Online].; 2008 [cited 2016 November 13. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Necrotizing_fasciitis#/media/File:Necrotizing_fasciitis_left_leg.JPG

Spolno prenosljive okužbe

Avtor: **Aleks Šuštar¹**, dr. med.

1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Recenzent: **Maja Mastnak²**, dr. med.

2) Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana

Povzetek

Spolno prenosljive okužbe (SPO) predstavljajo velik javnozdravstveni problem, saj število novoodkritih spolno prenosljivih okužb v razvitem svetu, kljub boljši ozaveščenosti v zadnjih letih narašča. Pomembna je postavitev suma na SPO že v urgentnem centru (UC), k čemer pripomore dobro prepoznavanje za SPO značilnih kliničnih slik in usmerjeno jemanje anamneze. Ob postavljenem sumu na SPO, simptomatskega pacienta ali pacienta po rizičnem spolnem stiku, glede na osumljenega povzročitelja SPO, napotimo na nadaljnjo obravnavo k dermatovenerologu ali infektologu, kjer odvzamejo potrebne preiskave (brisi na klamidijo, gonorejo, urogenitalne mikoplazme, trihomonas, patogene bakterije, herpes viruse ... ter serološke preiskave za lues, markerje na hepatitis B, C in HIV). Zgodnje odkrivanje in pravočasno, pravilno zdravljenje tako pacientov, kot njihovih partnerjev, pomenijo večinoma ozdravitev, oziroma ugodno napoved bolezni in manj zapletov. Pomembno tudi ustrezno nadaljnje vodenje ter pogovor o varni spolnosti. Prispevek se posveti krajšemu pregledu tipičnih kliničnih slik in trenutnih priporočil za napotovanje ob sumu na SPO.

Definicija SPO

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so okužbe, ki se lahko (nekatero praviloma, druge pa med drugim) prenašajo s spolnim odnosom – genitalnim, oralnim in analnim. Predstavljajo velik javnozdravstveni problem, saj so med najpogostejše zaznane okužbe in so v porastu. V razvitih deželah so v ospredju okužbe s HPV (kondilomi), klamidijo, urogenitalnimi mikoplazami ter genitalnim herpesom (1). Tveganje je večje ob pogostem menjavanju spolnih partnerjev, s spolnimi odnosi v zgodnjem najstniškem obdobju in prakticiranju spolnega vedenja z večjim tveganjem za okužbo (npr. prostitucija, moški, ki imajo spolne odnose z moškimi - MSM ...).

V nadaljevanju so naštetih povzročitelji SPO (povzeto po (2,4)):

- Bakterije (*Treponema pallidum* – sifilis; *Neisseria gonorrhoeae* – gonoreja; *Chlamydia trachomatis*, sevi D-K, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* – negonokokni uretritis (NGU)/cervicitis; *Chlamydia trachomatis*, sevi L1-L3 – klamidijski limfogranulom; *Haemophilus ducreyi* – mehki čankar; *Calymmatobacterium granulomatis* – ingvinalni granulom; *Gardnerella vaginalis* – bakterijska vaginoza; *Shigella* spp. – šigeloz)
- Virusi (HSV-1/2 – genitalni herpes; HPV – genitalne bradavice; HAV, HBV, HCV, HDV – hepatitis A, B, C, D; HIV 1/2 – HIV/AIDS; HTLV-1 – T-limfoblastna levkemija; CMV – citomegalija; EBV – infekcijska mononukleoza; *Molluscum contagiosum virus* (MCV) in zadnje mesece ponovno aktivni virus opičjih koz)
- Glive (*Candida* spp. – vulvovaginalna kandidiaza; *Histoplasma capsulatum* – histoplazmoza)

- Praživali (*Trichomonas vaginalis* – trihomonoza; *Entamoeba histolytica* – ameboza; *Giardia intestinalis* – giardiazia)
- Ektoparaziti (*Phthirus pubis* – sramna ušivost; *Sarcoptes scabiei* – garje)

Patogeneza

Glede na raznovrstnost povzročiteljev so tudi patogenetski mehanizmi različni; zaradi česar SPO delimo na tri večje skupine, in sicer tiste, ki se kažejo z izcedki in/ali pekočim uriniranjem (vnetje sluznice spodnjega urogenitalnega trakta s hipertrofijo in hiperplazijo epitelnih celic ter izcedkom različnih značilnosti) na tiste, ki se kažejo z razjedami (sprva papula ali vezikula s posledično razjedo in povečanimi področnimi bezgavkami) in na ostale SPO, ki jih ne moremo uvrstiti v nobeno od zgoraj omenjenih skupin.

Epidemiologija v Sloveniji

V Sloveniji po zakonu obvezno prijavljamo SPO po sistemu, ki varuje identiteto okuženega, vendar so podatki zaradi možnosti nedoslednega prijavljanja posameznih izvajalcev testiranja in velikega števila asimptomatskih okužb podcenjeni (2,4). SPO prijavljamo prek obrazca, dostopnega na spletni strani NIJZ na <https://www.nijz.si/node/2548> (5) oz. elektronsko v sklopu informacijskega sistema (Hipokrat,...).

Pomen odkrivanja v UC

Vloga urgentnega zdravnika je predvsem prepoznavanje spolno prenosljive okužbe (mesto intervencije za paciente, ki so brez izbranega osebnega zdravnika (IOZ) ali tiste, pri katerih simptomatika nastopi v času, ko do izbranega osebnega zdravnika ne morejo dostopati).

CDC je za jemanje anamneze objavil publikacijo (na voljo na <https://www.cdc.gov/std/treatment/sexualhistory.pdf>), ki se osredotoča na 5 P-jev spolnega zdravja – partnerji, (spolne) prakse, preventiva (uporaba zaščite), pretekle okužbe s SPO in preprečevanje nosečnosti (9). Večjo možnost za SPO bodo imele osebe z novim partnerjem v zadnjih 60 dneh, večjim številom spolnih partnerjev, nekonsistentno uporabo kondoma, spolni stik s spolnimi delavci, srečanja z anonimnimi partnerji, prejemanje plačila za spolne usluge in odnos pod vplivom drog. Višja prevalenca je pri mladih (15-24 let), MSM, tistih, ki so v preteklosti že imeli SPO, HIV pozitivnih, uživalcih prepovedanih drog ter tistih, ki bivajo v vzgojnih zavodih (6).

Pregled pacienta in klinični znaki

Pacienti, ki običejejo UC imajo ponavadi težave z izcedkom in/ali dizurijo (pekoče ali boleče mikcije, krvav urin, nepopolno praznjenje mehurja - uretritis, vaginitis, cervicitis) ali pa običejejo UC zaradi razjede (genitalni ali oralni ulkus z limfadenopatijo ali brez). Pomembno se je zavedati, da lahko različni mikrobi povzročijo enako klinično sliko in zato samo na podlagi simptomov in znakov mnogokrat ne moremo sklepati o pravem povzročitelju bolezni (2,4). Zaradi tega je nujnega pomena čimprejše testiranje in usmerjeno zdravljenje SPO. Posebna entiteta so tiste SPO, ki imajo specifično klinično sliko, jih pa zaradi časovnega okna ('window period') ter daljše inkubacijske dobe (v kolikor zgrešimo zgodnje simptome ali kadar okužbe potekajo brez njih) ob pregledu v UC lahko zgrešimo (sifilis, HIV, hepatitis).

Mnogokrat so pacienti, ki obiščejo UC, asimptomatski, a prestrašeni po rizičnem oz. nezaščitenem spolnem odnosu, zaradi česar z željo po izključitvi SPO simulirajo dizurične ali druge težave. Ti pacienti pogosto na testiranje pridejo prezgodaj, saj inkubacijska doba za nekatere SPO traja do 3 tedne, za druge pa celo do 3 mesecev ('window period').

Diagnostika

Sum na SPO postavi zdravnik v UC ali IOZ, ki pacienta po opravljenih laboratorijskih preiskavah nativnega urina v primeru izključenega klasičnega uroinfekta napoti na testiranje. Zavedati se moramo, da je diferencialno diagnostično možen tudi neinfekcijski povzročitelj (nefrolitiazia, rakava obolenja, poškodba, dražje snovi) in sistemska vnetja.

Testiranje na SPO znotraj UC, zaradi obsežnejše problematike ni smiselna (storitev lahko opravljajo le specialisti dermatovenerologi, infektologi, ginekologi in urologi), težavo predstavlja tudi nepoznavanje in nedostopnost ustrezne terapije (npr. ceftriakson, predpisovanje Pancefa namesto ceftriaksona), izvrševanje kontrolnih brisov oz. seroloških preiskav (t.i. follow up)... Za urgentnega zdravnika je smiselno poznavanje ambulant za spolno prenosljive okužbe v posamezni regiji ter ustrezna napotitev na testiranje k dermatovenerologu ali infektologu, kjer bo pacient zdravljen in nadalje tudi ustrezno voden.

Diagnozo SPO z mikrobiološkim dokazom povzročitelja tako postavi dermatovenerolog ali infektolog (občasno tudi ginekolog ali urolog), ki zaradi možne hkratne okužbe z več SPO pri vsakem sumu na SPO ali ob potrjeni diagnozi opravi še razširjene mikrobiološke preiskave na druge SPO (1).

K dermatovenerologu napotimo sum na sifilis, okužbo s klamidijo, gonorejo, urogenitalnimi mikoplazmami, trihomoniazo, kondilomi, genitalnim herpesom. K infektologu napotimo sum na okužbo z virusom HIV ali sumom na hepatitis.

Pacienti, ki s seboj že prinašajo pozitivne izvide testiranja, ki so jih opravili samoplačniško, napotimo po zgoraj omenjeni razdelitvi k ustreznemu specialistu.

Pacientom, ki bi želeli opraviti le preventivno testiranje, so v večjih krajih po Sloveniji na voljo testirna mesta. Podrobnosti o testiranjih so na voljo na <https://kajisce.si/mesta/> (8), pacientom pa je omogočeno tudi anonimno testiranje znotraj MSM skupnosti (Legebitra), kar omogoča večjo dostopnost z manj potencialne diskriminacije (9).

Zdravljenje

Glede na možnost hitre diagnostike SPO (rezultati PCR testov so na voljo v roku 48 ur), empirično zdravljenje ni priporočljivo, zato v UC spolno prenosljive okužbe testiramo in zdravimo le izjemoma, in sicer po navodilu infektologa ali dermatovenerologa, in le, kadar pacienta ne moremo napotiti na nadaljnje zdravljenje v ambulanto za spolno prenosljive okužbe. Zdravitvi moramo vedno tudi vse spolne partnerje, četudi so asimptomatski. Pacientom ob tem tudi razložimo, da je do zaključka antibiotične terapije pri obeh partnerjih oz. do kontrolnega brisa, v kolikor je le-ta potreben, pri spolnem odnosu obvezna uporaba kondoma. Okužbe (verjetna/potrjena) je potrebno tudi prijaviti pristojni instituciji (NIJZ).

V primeru, da so pacienti predhodno v zadnjih 4 tednih že prejeli kakršnokoli antibiotično terapijo, sploh pa antibiotično terapijo za zdravljenje uroinfekta, se je potrebno zavedati, da lahko le-ta povzroči lažno negativne izvide testiranja, zato priporočamo testiranje pacientov,

ki imajo le blage simptome ali so asimptomatski 3-4 tedne po zaključeni antibiotični terapiji.

Preventiva

SPO preprečujemo z varnim spolnim vedenjem, predvsem z uporabo kondoma, s katerim lahko preprečimo večino spolno prenosljivih okužb. Problem predstavljajo okužbe, ki se lahko prenašajo ne samo preko spolovila oz. stika sluznice, temveč tudi preko okolne kože (kondilomi, moluski, genitalni herpes, garje, sramna ušivost, opičje kože).

Cepljenje je na voljo proti hepatitisu B in HPV.

Sekundarna preventiva: redno testiranje rizičnih skupin (MSM, spolni delavci).

Po tvegani izpostavitvi okužbi s HIV je na KIBVS UKC Ljubljana in Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Maribor dostopen tudi PEP (postekspozicijska profilaksa z antiretrovirusnim zdravilom, znotraj 72h), MSM pacienti s pogostimi tveganimi spolnimi stiki pa lahko tam prejmejo tudi PrEP (bel Rp, predekspozicijska profilaksa, ob tem so redno vodeni pri infektologu).

Posebne skupine populacije

Otroci

V kolikor so prisotne SPO, moramo pri otrocih pomisliti tudi na spolno nasilje. Prenos iz matere na novorojenčka je možen pri gonoreji, klamidiji, trihomonijazi, HPV in HSV ter se lahko kaže kot ne genitalne okužbe (pljučnica, konjunktivitis, encefalitis).

Nosečnice

SPO pri nosečnicah vodijo v zaplete, kot so prezgodnji porod, spontani splav, nizka porodna teža, mrtvorojenost in kongenitalne okužbe. Prag za izkustveno zdravljenje naj bo pri nosečnicah izjemno nizek, zdravljenje je praktično identično, izogibamo se le tetraciklinom. Posebno pozornost naj ima PID, do katerega lahko pride v prvem trimesečju in pri katerem je indicirana hospitalizacija. Posebna previdnost velja pri genitalnem herpesu, ki je v času pred PDP indikacija za carski rez.

Novorojenčki pa se od matere s SPO lahko okužijo ob porodu (pri prehodu skozi vaginalni kanal - gonokokni in klamidijski konjunktivitis ...), z določenimi nezdravljenimi SPO pa že med nosečnostjo (transplacentarni prenos, npr. kongenitalni sifilis), zato je ob sumu na SPO pri novorojenčku nujno takojšnje testiranje in zdravljenje tako otroka kot tudi obeh staršev.

LGBTQ skupnost

Pripadniki in pripadnice LGBTQ skupnosti so izpostavljeni diskriminaciji s strani zdravstvenega osebja, kar vodi v izogibanje zdravstveni oskrbi in posledične zaplete. To je posebno izrazito pri transspolnih osebah, ki so poročale o diskriminaciji v tretjini primerov v zdravstvenem sistemu. Pomembno je, da se testirajo vsa mesta spolnega kontakta, saj se pri MSM ob testiranju samo urina/sečnice zgreši 30-80 % SPO (9,10). V primeru nelagodja ob odvzemu brisov so enako učinkoviti tudi samoodvzeti brisi (10). Ženske, ki imajo spolne odnose z ženskami (WSW) so velikokrat spregledane pri ponudbi za testiranje proti SPO kljub podobnemu odstotku pojava SPO (21). Zaradi višjega pojava SPO (večja prevalenca npr. gonoreje pri SPO) je pri MSM skupini smiselno letno testiranje ter še pogosteje pri rizičnih spolnih odnosih (9).

Pregled kliničnih slik in povzročiteljev

Spolno prenosljive okužbe, ki se kažejo z izcedki

Izcedek iz sečnice pri moškem

Izcedek po tveganem spolnem odnosu, kjer je pridruženo pogosto ali pekoče mokrenje, je znak uretritisa. Delimo ga na gonokoknega (gnojni) in negonokoknega (prozoren/vlecljiv/seroznognojni), kjer so poleg zgoraj naštetih bakterij lahko povzročitelji tudi drugi organizmi. Pri 20-30 % ne dokažemo povzročitelja.

Izcedek iz spolovil pri ženski

Izcedek pri ženskah je lahko posledica vaginitisa, cervicitisa in/ali uretritisa. S pregledom ugotovimo mesto dogajanja, videz izcedka (bister, serozno-gnojni, gnojni, sirast), količino in vonj izcedka (po ribah – bakterijska vaginoza, brez vonja – vaginalna kandidoza) (2, 4, 8).

Pri vaginitisu gre najpogosteje za bakterijsko vaginozo, trihomonozo ali kandidozo. Znak cervicitisa (najpogosteje *N. gonorrhoeae* ali *C. trachomatis*) je ponavadi izcedek, lahko pa se pojavi tudi postkoitalna ali zunajciklična krvavitve. Nezdravljeni povzročata vnetje rodil, dismenorejo, neplodnost, izvenmaternično nosečnost ... Pri uretritisu so znaki podobni kot pri moškem (4).

Klamidija

Povzročitelj: Bakterija *Chlamydia trachomatis*. Gre za najpogostejšo spolno prenosljivo okužbo med tistimi, ki se kažejo z izcedki.

Dokaz povzročitelja: Bris (uretre/cerviksa/žrela/rektuma/očesne veznice) - PCR pri ženskah, pri moških lahko tudi izolacija iz urina.

Inkubacijska doba: 2-3 tedne.

Klinična slika:

Pri moških se pojavi pekoče uriniranje, lahko tudi pogostejše uriniranje, transparenten ali belkast izcedek, lahko pa gre le za neprijeten občutek v sečnici, okužba pa lahko poteka tudi povsem asimptomatsko. Zapleti, ki lahko nastopijo so epididimitis (akutni unilateralni pri starosti pod 35 let je najpogostejše klamidijski), prostatitis in proktitis (rektalna okužba s klamidijo), reaktivni artritis.

Pri ženskah okužba poteka večinoma asimptomatsko, zato pogosto ostane neodkrita, kar lahko po dalj časa vodi v kronično vnetje, ki lahko napreduje v PID in druge zaplete. Najpogosteje se pri ženskah pojavi cervicitis z vaginalnim izcedkom in ranljivo sluznico, prisotna je lahko dizurija, povečana frekvenca uriniranja, postkoitalne krvavitve, izvenskične krvavitve, PID. Zapleti, ki nastopijo pri ženskah so sledeči: salpingitis, endometritis, lokalizirani peritonitis ob perihepatitisu, perisplenitisu ali periapendicitisu, pojavljajo se lahko tudi tuboovarijski abscesi. Razvije se lahko tudi reaktivni artritis. Kot posledica zapletov lahko nastanejo zarastline, ki vodijo v neplodnost (1). Okužba s klamidijo lahko nastopi tudi po stiku z očesno veznico (klamidijski konjunktivitis ali žrelom (klamidijski faringitis)).

Zdravljenje: Zdravilo izbire je doksiciklin 2x 100 mg 7 dni ali enkratni odmerek azitromicina 1 g p.o. (1, 5, 12), pri čemer je azitromicin slabše učinkovit pri rektalni in faringealni obliki (12). Pacienti naj se zdravijo sočasno s svojimi partnerji, ob tem naj se izogibajo spolnim odnosom do predvidenega kontrolnega brisa, ki se izvaja čez 4-6 tednov.

Gonoreja

Povzročitelj: Bakterija *Neisseria gonorrhoeae*. Prenaša se s spolnim stikom, izjemno redko preko okuženih predmetov (npr. spolne igračke). Gonokok se lahko naseli na epitelu sečnice, kanalu materničnega vratu, zadnjika, žrela in očesne veznice. Nezdravljeno vnetje lahko iz akutne faze preide v kronično.

Dokaz povzročitelja: V večini primerov se uporablja PCR metoda, opravimo brise uretre, cerviksa, rektuma, žrela, očesne veznice, lahko tudi izolacija iz kulture. Direktni dokaz povzročitelja pod mikroskopom v primeru izcedka (izvajamo samo pri moških, barvamo z metilenskim modrilom za prikaz gonokokov).

Inkubacijska doba: 2-7 dni.

Klinična slika:

Pri moških se pojavi obilen rumeno-zelen, gnojen izcedek iz sečnice s pekočim uriniranjem, ki nezdravljen po približno dveh tednih izzveni, prisotno pa je lahko siljenje na vodo, boleče erekcije in hematurija ob zaključku uriniranja. Zapleti: epididimitis, prostatitis, spermatocistitis. Pri oralnem ali analnem odnosu se pojavi vnetje v žrelu oz. danki.

Pri ženskah pa je okužba v več kot 50 % asimptomatska, sicer pa se odraža kot uretritis in cervicitis, prav tako z gnojnim izcedkom. Kronična oblika je pogostejša pri ženskah, kar lahko vodi v bartholinitis, salpingitis, pelvični peritonitis, tuboovarijske abscese, s posledičnimi zarastlinami in neplodnostjo.

Poleg zgoraj omenjenih zapletov, je najpogostejši sistemski zaplet okužbe z gonorejo (0,5-3 %). Razsejana gonokokna okužba, ki se kaže z vročinskim stanjem, septičnim artritisom, poliartralgijami, tenosinovitisom, kožnimi spremembami (petehijami ali pustulami) na distalnih delih uda. Možen zaplet sta tudi gonokokni endokarditis, osteomielitis in meningitis (1, 5).

Zdravljenje: Dvotirna antibiotična terapija s ceftriaksonom 1000 mg i.m. v enkratnem odmerku, ter azitromicinom 2 g p.o., Pancefa NE predpisujemo, razen če je prisotna kontraindikacija za intramuskularno aplikacijo ceftriaksona! Nujno potrebno je takojšnje zdravljenje spolnih partnerjev ter kontrolni bris čez 4-6 tednov. Do negativnega kontrolnega brisa se priporoča abstinenca odnosov, v primeru spolnih stikov pa obvezna uporaba kondoma.

Ob vsaki okužbi z gonorejo je potrebno izključiti tudi preostale SPO, serološke preiskave ponovimo še po preteku 6-8 tednov.

Urogenitalne mikoplazme

Povzročitelji: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*. Med urogenitalne mikoplazme pa spada tudi *Ureaplasma parvum* (nepatogena, del normalne vaginalne flore pri do 70 % žensk ter del normalne uretralne flore pri do 30 % moških).

Dokaz povzročitelja: Bris uretre, cerviksa, rektuma (PCR).

Inkubacijska doba: Različno dolga, povečini do 21 dni.

Klinična slika:

Pri moških se lahko pojavi serozen belkast izcedek, ponavadi minimalen ter pekoče in pogostejše uriniranje, pogosteje pa le neprijeten občutek v sečnici.

Zapleti: epididimitis in prostatitis.

Pri ženskah se prav tako kot pri moških lahko pojavi občutek pekočega uriniranja, pekoč ali boleč občutek vaginalnega predela, spremenjen izcedek, lahko tudi krvavkast.

Zapleti: PID, neplodnost.

Zdravljenje: Glede na povzročitelja. Okužbe z *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* ter simptomatske okužbe z *Ureaplasma parvum* zdravimo z doksiciklinom (Doksivibra) 100 mg, 1 tbl. na 12 ur za 7 dni. Posebno zdravljenje zahteva *Mycoplasma genitalium*, ki hitro razvija odpornost

proti antibiotikom, zaradi česar je smiselno dodatno testiranje občutljivosti na makrolide. Shema zdravljenja MG je sledeča: Sumamed 500 mg 1. dan, nato 250 mg dnevno še 4 dni. V kolikor terapija ni učinkovita, se nadalje poslužujemo uporabe moksifloksacina (Avelox ali Kimoks) 400 mg/dan, 7-10 dni. V primeru neuspešnega zdravljenja z moksifloksacinom, imamo na voljo še minociklin (SKID 100 mg, 1 tbl. na 12 ur, za 14 dni (dostopen le v lekarni pediatrične klinike UKC)). Zaznavamo tudi že prve primere Mycoplasme genitalium, odporne na vse omenjene antibiotike, kar bo v prihodnosti predstavljalo vedno večji problem.

Nujno potrebno je takojšnje zdravljenje spolnih partnerjev ter kontrolni bris čez 4-6 tednov. Do negativnega kontrolnega brisa se priporoča abstinenca odnosov, v primeru spolnih stikov pa obvezna uporaba kondoma.

Trihomonioza

Povzročitelj: Trichomonas vaginalis (pražival, bičkar)

Dokaz povzročitelja: Bris na Trichomonas (PCR), mikroskopiranje prvega jutranjega urina, antigeni testi.

Inkubacijska doba: 4-28 tednov.

Klinična slika:

Pri moških so bolezenski znaki manj izraziti, pojavi se lahko penast izcedek iz sečnice in pekoče uriniranje, težave so bolj izrazite v zgodnjih jutranjih urah. Lahko se pojavi tudi epididimitis ter prostatitis. V večini okužba poteka asimptomatsko.

Pri ženskah je lahko prisoten rumeno zelenkast penast izcedek, neprijeten vonj, srbečica, pogostejše in pekoče uriniranje, boleči spolni odnosi. Včasih poteka tudi asimptomatsko. Simptomatika je najbolj razvita takoj po mesečnem perilu. Colpitis macularis, maternični vrat jagodne barve, je sicer zelo visoko specifičen za okužbo ob hkratnem izcedku, vendar je prisoten le v 2-5% okuženih.

Zdravljenje: Metronidazol 2 g p.o. v enkratnem odmerku ali 2x 400 mg 5-7 dni. Nujno potrebno je takojšnje zdravljenje spolnih partnerjev ter kontrolni bris čez 4-6 tednov. Do negativnega kontrolnega brisa, ki ga opravimo 6 tednov po zdravljenju, se priporoča abstinenca odnosov, v primeru spolnih stikov pa obvezna uporaba kondoma (1).

Bakterijska vaginoza

Je bakterijsko vnetje nožnice, ki nastane na račun porušene vaginalne flore, zaradi česar patogene bakterije tvorijo biofilm.

Povzročitelj: Anaerobi Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Atopobium vaginae, Sneathia amnii.

Dokaz povzročitelja: Bris cerviksa, vagine na patogene bakterije, ob rezultatih pomemben Nugentov seštevek (0-3: normalna flora, 4-6: vmesna flora, 7-10: bakterijska vaginoza).

Klinična slika: Sivkast, belkast ali zelenkast izcedek z vonjem po ribah, vaginalna srbečica, pekoče uriniranje.

Zdravljenje: Metronidazol (Efloran) 400 mg, 1 tbl. na 12 ur, 10-14 dni. Sočasno je potrebno enako zdravljenje tudi za partnerja (Gardnerella vaginalis se lahko začasno naseli tudi v uretri moških), do zaključene antibiotične terapije pri obeh partnerjih je obvezna uporaba kondoma. Zdravimo lahko tudi s Fluomizin vaginalnimi globulami (dekalinium) in sicer 1 globula zvečer pred spanjem, 6 zaporednih dni. Po terapiji je priporočljiva tudi uporaba pripravkov z laktobacili, za ureditev nožnične flore.

Glivične okužbe (vulvovaginalna kandidiaza)

Povzročitelj: Kvasovke iz rodu Candida, ki so sicer del normalne črevesne in vaginalne flore, simptomi se pojavijo v primeru prevlade nad laktobacili.

Dokaz povzročitelja: Bris na patogene bakterije ali usmerjen bris na glive.

Klinična slika:

Pri ženski se pojavi bel sirast izcedek, ki je lahko zelo obilen. Nožnica je pordela, z belimi oblogami. Značilno je srbenje in pekoč občutek.

Pri moških se kot posledica glivične okužbe v predelu spolovila lahko pojavi balanitis ali balanoposthitis (vnetje glavice in/ali kože), ki postane pordela, peče in srbi. Lahko se pojavijo belo sivkaste obloge.

Zdravljenje: Zdravimo le kadar so prisotni klinični znaki okužbe, žensk z asimptomatsko kolonizacijo nožnice s kandido ne zdravimo. V kolikor gre za enostavno obliko vulvovaginalne kandidoze, zdravimo z odmerki azolov (lokalno ali sistemsko), enkratni odmerek flukonazol 150 mg p.o. (ne v nosečnosti), ob začetku zdravljenja lahko lokalni azol (Canesten, Rojazol) (1, 4, 14).

Spolno prenosljive okužbe, ki se kažejo z razjedami

Genitalni herpes

Povzročitelj: Virus Herpes simplex tip 1 in 2 (HSV-1 in HSV-2). Pogosteje ga povzroča HSV-2, v 70 - 95 %, manj pogosto HSV-1. Večina se jih okuži v času, ko njihov spolni partner asimptomatsko izloča virus, pogosteje v prvem letu po okužbi in pri pogostejših zagonih.

Dokaz povzročitelja: Bris vezikule ali erozije na herpes viruse, PCR (krtačast bris, namočimo v specifično virusno gojišče, palčko odlomimo in pustimo v gojišču). Dokazovanje je smiselno za opredelitev povzročitelja (HSV-1 ali HSV-2). Negativen izvid ne pomeni izključitve bolezni, saj je izločanje virusa intermitentno. Serološko testiranje se izvaja le v specifičnih primerih (nosečnost, imunska pomanjkljivost), sicer pa ni smiselno.

Inkubacijska doba: 3-10 dni.

Klinična slika: Na koži in/ali sluznici se na mestu kontakta najprej pojavi neprijeten občutek z mravljinčenjem, skelenjem, zbadanjem, nakar se pojavi rdečina, nato pa nastanejo mehurčki s prozorno tekočino (vezikule), ki počijo. Nastanejo boleče ranice, ki se lahko združijo v večjo razjedo, sočasno lahko opazimo povečane regionalne bezgavke. Ob prvi okužbi se lahko pridružijo slabo počutje, povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in sklepih. Ranice zacelijo v roku tedna dni. Virus ostane v telesu v hrbtenjačnih živčnih ganglijih doživljenjsko. Lahko se reaktivira, ob tem nastanejo novi zagoni bolezni. Reaktivacije običajno opažamo v povezavi z večjimi stresnimi obdobji. Petina okuženih nima nikoli izraženih bolezenskih težav. Predhodna okužba z enim tipom navadno omili simptome ob okužbi z drugim podtipom (3, 4).

Zapleti so redki, a resni, lahko predstavljajo nevrološke simptome (serozni meningitis, meningoencefalitis, transverzni mielititis, radikulopatija sakralnega živčevja), multiformni eritem (tudi v obliki Steven - Johnsonovega sindroma). Ob nosečnosti lahko okužba s HSV-2 predstavlja tveganje za spontani splav, prizadetost ploda ali razsejano bolezen pri nosečnosti (1, 2, 4). Genitalni herpes, ki se pri nosečnici pojavi v času predvidenega datuma poroda je indikacija za carski rez.

Zdravljenje: Prvi zagon: aciklovir 3x 400 mg p.o. ali 5x 200 mg p.o. 7-10 dni; valaciclovir 2x 1000 mg p.o. 7-10 dni. Ponavljajoči se zagoni: aciklovir 3x 400 mg ali 5x 200 mg p.o. 5 dni, valaciclovir 2x 500 mg ali 2x 1000 mg p.o. 3-7 dni (1, 5, 7). Valaciclovir (in ravno tako famciklovir) ima enako učinkovitost kot aciklovir, njuna prednost je jemanje manjkrat na dan. Ob virostatični terapiji svetujemo obkladke z antiseptično raztopino do zacelitve erozij.

Recidivantni genitalni herpes: pri več kot 6 ponovitvah na leto uvedemo profilaktično terapijo z valaciklovirjem 500 mg dnevno, za 6 mesecev.

Posebnosti pri zdravljenju predstavljajo nosečnice, nevrološki zapleti, razsejana okužba, neonatalni herpes, herpes pri imunsko oslabljenih, ki potrebuje i.v. virostatično terapijo (1, 4).

Sifilis

Povzročitelj: Bakterija *Treponema pallidum*. V zadnjih letih pojavnost narašča. Večinoma se prenaša s tveganim spolnim stikom, redko transplacentarno (vse nosečnice v Sloveniji testiramo za okužbo s sifilisom), prek transfuzije, izjemoma tudi s poljubom, ugrizom, izredno redko prek okuženih predmetov (4, 8). Prenos pri spolnem odnosu se zgodi v času kontakta z aktivno lezijo (primarni in sekundarni sifilis).

Dokaz povzročitelja: Iz krvi (presejalni testi - netreponemski: VDRL, RPR; CIA, in potrditveni testi - treponemski: TPHA, TPPA; LIA, EIA IgM in IgG) ter neposredno iz roba razjede (bris ulkusa na *T. pallidum* - PCR) (3).

Inkubacijska doba: od 3 tedni do 3 meseci.

Klinična slika in potek bolezni: Po trajanju ga delimo na zgodnji sifilis, tj. do enega leta po okužbi, in pozni sifilis. Na vstopnem mestu se običajno pojavi čvrsta papula, iz katere nastane neboleča razjeda (trdi čankar), temu sledi povečanje področnih bezgavk (primarni sifilis). Razjeda lahko samodejno izzveni v 6-8 tednih (4, 5). Sekundarni sifilis se razvije s hematogenim razsojem, 8-9 tednov po okužbi. Povečajo se vse bezgavke, pojavi se sifilitični izpuščaj, ki je nesrbeč (najprej trup, nato udi), najbolj tipična mesta izpuščaja so dlani in stopala. Pojavijo se lahko splošni bolezenski znaki in enantem žrela in nebnic (sifilitična angina), papulozne spremembe tvorijo kondilome (condylomata lata) (1, 5). Terciarni sifilis obsega gume (granulomi organov), prizadeta je lahko srčna mišica (sifilitični mezaortitis) in CŽS (nevrosifilis). Med sekundarnim in terciarnim sifilisom je prisotna latentna doba, ki lahko traja vse do 20 let (1, 2, 4, 8).

Zdravljenje: Zgodnji sifilis: benzetacilpenicilin G z enkratno i.m. aplikacijo 2.400.000 I.E., v primeru preobčutljivosti na penicilin pa pacienta napotimo na desenzibilizacijo (UKPBA Golnik, kjer pod nadzorom nato tudi prejme 1. aplikacijo BPG, kar ima prednost pred terapijo 2. izbire (doksiciklin 100 mg, 2x1 dnevno za 14 dni)). Pozni sifilis ali sifilis neznanega trajanja: BPG 2.4 mio I.E. i.m. v treh odmerkih z enotedenskimi razmiki. Vedno je potrebno tudi takojšnje zdravljenje spolnega partnerja, obvezna zaščita s kondomom. Po zdravljenem sifilisu specialist dermatovenerolog ali infektolog opravlja kontrolne serološke preiskave (za spremljanje učinkovitosti zdravljenja opravljajo preiskave RPR in TPPA oz. odvisno od laboratorija, in sicer 3, 6, 12 mesecev po zdravljenju, nato pa 1x letno oz. do negativizacije titrov. Ob kontrolnih pregledih se testirajo tudi druge SPO.

Zdravljenje nevrosifilisa, sifilisa v nosečnosti ter kongenitalnega sifilisa zahteva posebno obravnavo (1, 2, 3, 4)

Ingivalni granulom

Povzročitelj: *Calymatobacterium granulomatis*.

Dokaz povzročitelja: PCR brisa razjede, razmaz brisa razjede (prikaz Donovanovih teles).

Klinična slika: V Sloveniji je izredno redek, pojavi se pri potnikih iz endemičnih področij (tropske in subtropske dežele). Je počasi napredujoča, ulcerirajoča bolezen kože in področnih bezgavk. Na razjedah se začne razraščati granulacijsko tkivo. Okužba nato napreduje pod kožo, kjer se po razpadu podkožnega tkiva tvorijo brazgotine, ki lahko motijo odtok limfe in povzročajo limfedem in elefantiazo spolovil.

Zdravljenje: Doksiciklin 2x 100 mg p.o. vsaj 21 dni (4) oz. azitromicin 500 mg p.o. 1x dnevno vsaj 3 tedne (8).

Lymphogranuloma venereum

Povzročitelj: *C. trachomatis*, sevi L1-L3.

Dokaz povzročitelja: Bris razjede ali zagnjene bezgavke na LGV.

Inkubacijska doba: 10-21 dni.

V Sloveniji je redek, pojavi se pri potnikih iz endemičnih področij (Afrika, Indija, JV Azija, J Amerika, Karibi).

Klinična slika: Na spolovilu na mestu vdora bakterije nastane majhna papula s povrhnjo razjedo, ki se hitro pozdravi. 2-4 tedne kasneje se pojavi limfadenopatija, bezgavke v dimljah se zlepijo in zmeščajo, tvorijo se abscesi, pojavijo se splošni znaki okužbe. Abscesi se predrejo in tvorijo fistule, ki se nato zabrazgotinijo, leta po okužbi pa lahko nastane elefantična zadebelitev tkiva (2, 4). Patognomonični znak je t.i. 'Groove sign'.

Zdravljenje: Zdravimo z doksiciklinom 2x 100 mg p.o. 21 dni, občasno je potrebno tudi kirurško zdravljenje (1, 2,4, 11).

Ostale spolno prenosljive okužbe

Genitalne bradavice

Povzročitelj: Humani papiloma virusi (HPV), nizkorizični sevi, najpogosteje 6 in 11. Nekateri sevi so povezani z rakavimi boleznimi anogenitalnega predela, pri ženskah pa sta visokorizična seva 16 in 18 povezana z nastankom karcinoma materničnega vratu. Okužba z genitalnimi bradavicami je najpogostejša SPO na svetu in je v porastu. Pojavlja se pri obeh spolih, najpogosteje v starosti 20-40 let. Prenaša se z neposrednim spolnim stikom, prsti rok, le izjemoma s predmeti. Vztrajajoča okužba s HPV je nujen, a nezadosten pogoj za pojav novotvorb (7).

Dokaz povzročitelja: V osnovi gre pa za klinično diagnozo. HPV sicer lahko potrdimo na osnovi histopatologije ali dokaza virusa s PCR.

Inkubacijska doba: Različno dolga.

Klinična slika: Bradavičaste papule ali plaki nad ravnjo kože ali sluznice, na zunanem spolovilu ali na sluznici, perianalnem področju in zadnjiku, ustni sluznici, žrelu ...

Zdravljenje: Protivirusnega zdravila ni. Odstranjujemo jih s krioterapijo, lasersko terapijo, zdravljenjem z imikvimodom, kirurškim zdravljenjem.

Preventiva: Obstaja preventivno cepljenje, od 2009 je vključeno v nacionalni cepilni program deklic v starosti 11-12 let (4), od šolskega leta 2021/2022 so v program vključeni tudi dečki (17), smiselno pa je cepljenje do zaključene starosti 26 let pri ženski in 21 let pri moških (1, 2, 3, 11).

HIV

Povzročitelj: Človeški virus pridobljene imunske pomanjkljivosti (HIV). Okužba s HIV lahko predstavlja obsežno poglavje, zato na tem mestu sledi le kratek pregled. O zgodnjem HIV sindromu govorimo ob okužbi z virusom HIV v prvih 6 mesecih po okužbi, med drugimi načini prenosa se lahko prenaša tudi kot SPO (19).

Inkubacijska doba: 2-4 tedne, do pojava prvih simptomov, 10 ali več let do pojava kronične bolezni (AIDS) v primeru nezdravljene bolezni.

Klinična slika: Okužba z virusom HIV predstavlja širok nabor kliničnih slik. V začetnem obdobju lahko okužba poteka povsem asimptomatsko (10-60 %) (19). Med simptomi se najpogosteje

pojavijo znaki povišane telesne temperature, limfadenopatije, bolečega grla, mialgije in artralgijske diareje, izgube telesne teže in glavobol. Akutna simptomatska okužba se pojavi po latentni dobi, navadno 2-4 tedne po izpostavitvi (a tudi do 10 mesecev), dokazljiva količina repliciranega virusa se običajno pojavi v 10-15 dneh po okužbi, včasih pa šele po nekaj tednih. Pozorni moramo biti na oportunistične okužbe ob oslabiljenem imunskem sistemu, ki so sicer bolj značilne za kasnejši potek bolezni (19).

Zdravljenje: Zdravimo s kombinacijo antiretrovirusne terapije (nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, zaviralci proteaze, zaviralci integraze, ki se določi glede na rezistenco seva).

Preventiva: Zaščiteni spolni odnosi s kondomom. Možno je tudi preprečevanje okužbe s predekspozicijsko profilakso (PrEP) (16, 17), katero predpiše specialist infektolog.

Za paciente, ki po spolnem odnosu ugotovijo, da ima partner okužbo z virusom HIV, lahko najkasneje v 72 urah po izpostavitvi pri infektologu prejmejo postekspozicijsko profilakso (PEP) (povzeto po 1, 4)

Hepatitis

Podobno kot okužba s HIV predstavlja okužba z virusi hepatitisa obsežno poglavje, zato je v nadaljevanju prisoten le kratek pregled.

Povzročitelji: HBV, HCV (imunsko kompromitirani, npr. ob sočasni okužbi s HIV), HAV (le v smislu fekalnooralnega prenosa).

Dokaz povzročitelja: Iz krvi (HBsAg, anti HBs, anti HBc, anti HCV).

Inkubacijska doba: HBV: 45 do 150 dni, HCV: 30 do 120 dni.

Klinična slika: Hepatitis je vnetna bolezen jeter. Poteka lahko povsem asimptomatsko, ali pa so znaki neznačilni. Lahko se pojavi povišana telesna temperatura, utrujenost, izguba apetita, slabost, bruhanje, tiščoča bolečina v zgornjem delu trebuha, spremembe v barvi urina in blata, bolečine v sklepih in zlatenica. Znaki izzvenijo v nekaj tednih. Okužba lahko poteka tudi kronično in po daljšem obdobju povzroča cirozo jeter, lahko tudi hepatocelularni karcinom.

Zdravljenje: Protivirusna zdravila.

Preprečevanje: Cepljenje proti hepatitisu A in B (povzeto po 1, 2, 4).

Virus opičjih koz

Povzročitelj: Virus iz skupine ortopox, pripadnik katerih je bil tudi virus črnih koz.

Poznamo dva seva, in sicer centralnoafriški in zahodnoafriški (slednji je manj virulenten). Z zaključkom cepljenja proti črnim kozam je pri necepljenih možna okužba in širitev virusa (23). V Evropi in Sloveniji beležimo primere od maja 2022, s popotniki, ki so bili v stiku z obolelimi (12, 23). V osnovi je pri virusu šlo za prenos iz živali na človeka, sedaj pa beležimo prenos iz človeka na človeka preko neposrednega tesnega stika s kožnimi spremembami, telesnimi tekočinami in respiratornimi izločki.

Dokaz povzročitelja: Bris vezikule ali ulceracije na ortopox viruse (PCR na MPVX).

Inkubacijska doba: Cca. 7-20 dni.

Klinična slika: Lokalni pojav papule, ki se transformira v papulovezikulo, kasneje centralno nastane nekrotična ulceracija. Lezije je lahko več, ponavadi pa so omejene na predel tesnega kontakta. Pojavi se lahko povišana telesna temperatura (običajno > 38.5 °C), glavobol, bolečine v hrbtu, utrujenost, limfadenopatija (lokalizirana ali generalizirana) (22). Po nekaj dneh se formirajo kruste, ki se nato posušijo, odpadejo, lezije spontano zacelijo.

Zdravljenje: Ni potrebno, le simptomatska podporna terapija. Mlajši od 8 let, imunsko kompromitirani, noseče ali doječe ženske in pacienti z zapleti pa lahko v primeru hujšega poteka

prejmejo antivirusno terapijo. Trenutno priporočena terapija je tecovirimat (23). Po stiku, tudi stiku zdravstvenega osebja z neustreznim nivojem zaščite, je potrebno opazovanje 21 dni po tveganem stiku (23).

Moluski

Povzročitelj: Molluscum contagiosum virus (MCV).

Inkubacijska doba: različno dolga.

Dokaz povzročitelja: Tipična klinična slika, dokaz ni potreben.

Klinična slika: Pojav drobnih, centralno umbiliciranih papul na genitalnem področju.

Zdravljenje: Ekskohleacija, toaleta, antiseptik; krioterapija.

Napotovanje ob sumu na SPO (priporočila Dermatovenerološke klinike UKC Ljubljana)

Napotitev: Venerološki pregled prvi, VZS 1011

Izcedek in pekoče uriniranje: **NUJNO**

Razjeda ali drugod na sluznici, na mestu predhodnega spolnega stika: **NUJNO**

Genitalni herpes: **NUJNO**

Blage dizurične težave: **ZELO HITRO**

Kondilomi (genitalne bradavice): **REDNO** (perianalno: hitro)

Moluski: **HITRO**

Preventivno testiranje asimptomatskih pacientov na SPO: **REDNO**

Reference:

1. IUSTI. European sexually transmitted infection (STI) guidelines. IUSTI treatment guidelines (Europe) Na voljo na: <https://iusti.org/treatment-guidelines/>, IUSTI 2020
2. Potočnik M. Spolno prenosljive okužbe, Zbornik predavanj, Ljubljana, 2003
3. Kansky A., Miljković J. Dolenc-Voljč M. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana, 2017
4. Matičič M. Spolno prenosljive okužbe. v Tomažič J, Strle F et al. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. 393-404p.
5. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Obrazec za prijavo spolno prenosljive okužbe. Ljubljana: NIJZ; 2020. [dostopljeno 1.6.2022] Na voljo na: <https://www.nijz.si/node/2548>
6. Zaletel M, Vardič D, Hladnik M. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2018. Ljubljana: NIJZ; 2020. [dostopljeno 1.6.2022] Na voljo na: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2018>
7. Zaletel M, Vardič D, Hladnik M. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2019. Ljubljana: NIJZ; 2021. [dostopljeno 1.6.2022] Na voljo na: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2019>
8. Pfennig CL. Sexually Transmitted Diseases in the Emergency Department. Emerg Med Clin N Am. 2019 May; 37 (2): 165-92p. doi: 10.1016/j.emc.2019.-01.001
9. Ghanem KG, Tuddenham S. Screening for sexually transmitted infections. Uptodate; 2022. [dostopljeno 1.6.2022] Na voljo na: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-sexually-transmitted-infections>

10. Hilbert SM, Reno HEL. Management of Patients with Sexually Transmitted Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Nov;36(4):767-776. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.007
11. Legebitra. Testirna mesta po Sloveniji. Ljubljana; 2022. [dostopljeno 1.6.2022] Na voljo na: <https://kajisces.si/mesta/>
12. Legebitra. Testiranje na HIV, hepatitis in druge spolno prenosljive okužbe v skupnosti. Ljubljana; 2022. [dostopljeno 1.6.2022] Na voljo na: <https://kajisces.si/mesta/https://kajisces.si/testiranje/>
13. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS. Sanford Guide App. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc; 2022. [dostopljeno 15.6.2022]
14. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo. Katalog preiskav. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani: Ljubljana; 2022. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://imi.si/katalog-preiskav/>
15. Mason J, May L. EM:RAP: STI Treatment Update 2021 [Podcast na internetu]. ZDA: EM:RAP; 2021 Jul. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://www.emrap.org/episode/stitreatment/stitreatment>
16. Moran G. Top 3 in ID. EM:RAP ONE Conference [Medicinska konferenca na internetu] Los Angeles, California: EM:RAP; 2022, Apr. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://www.emrap.org/conference/one/schedule>
17. Ministrstvo za zdravje. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Ljubljana: Uradni list RS 89/21.
18. Southwick F. Infectious Diseases – A clinical Short Course. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2007. 240-55p. doi: 10.1036/0071477225
19. Sax PE. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate; 2022. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-hiv-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis>
20. Mayer KH, Krakower D. Administration of pre-exposure prophylaxis against HIV infection. Uptodate; 2022. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://www.uptodate.com/contents/administration-of-pre-exposure-prophylaxis-against-hiv-infection>
21. Rietmeijer K. Prevention of sexually transmitted infections. Uptodate; 2022. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-sexually-transmitted-infections>
22. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Opičje koze – za strokovno javnost. Ljubljana: NIJZ; 2022. [dostopljeno 15.6.2022] Na voljo na: <https://www.nijz.si/sl/opicje-koze-za-strokovno-javnost>
23. Isaacs SN. Monkeypox. Uptodate; 2022. [dostopljeno 3.7.2022] Na voljo na: <https://www.uptodate.com/contents/monkeypox> 24. Mullinax M, Schick V, Herbenick D, et al. STI testing practices: WSW compared to WSM and WSWM. 142nd APHA Annual Meeting and Exposition 2014. New Orleans, LA; 2014)