



EESTI ARST

Nr 8

August 2000



Aksel Eist *Vaikelu* 1985

Enamuse ekseemi põdevate patsientide probleem on *Staph. aureus*



>90%
kolonisatsioon

Kuna üle 90% atoopilistest ekseemidest on koloniseeritud *Staph.aureuse*ga, on Fucidin, H ja Fucicort, soovitatud esmavaliku ravimitena kõrvaldamaks *St. aureus*t jättes steroidide vaba tee algpõhjuste likvideerimiseks

Fucidin® H
Fusidiinhape /
hüdrokortisoonatsetaat



Fucicort®
Fusidiinhape /
beetametasonvaleraat



Kõrvaldab *St. aureus*e. Ravib ekseemi.

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Fucidin, H kreem sisaldab 20 mg fusidiinhapet ja 10 mg hüdrokortisoonatsetaati. Fucicort, kreemi 1g sisaldab 20 mg fusidiinhapet, 1 mg beetametasooni, säilitusainena klorokresooli. Näidustused. Fucidin® H ja Fucicort, on näidustatud põletikuga kulgevate dermatooside korral, millistest kaasneb bakteriaalne infektsioon. nagu atoopikdermatiit, allergiline ja seborroiline dermatiit ning primaarselt ärrituslik dermatiit. Annustamine. Määratakse õhukese kihina kahjustatud piirkonnale 2-3 korda päevas 6-7 päeva vältel. Sidemega kaetavatele nahakahjustustele võib määrada harvem. Vastunäidustused. Toopilisel manustatavad kortikosteroideid on vastunäidustatud nahatuberkuloosi, naha viiruseliste ning seenhaiguste puhul. Fucicort, on lisaks vastunäidustatud perioraalse dermatiidi ja acna roseacea korral. Ettevaatust. Pikaagest ning kestva ravi tuleks vältida, eriti näol, liigeste painutuskülgedel, sõrmede ja varvaste vahel, samuti väikelastel ja lastel. Toopilisi steroide ei tohiks intensiivselt kasutada raseduse ajal, kuna katseloomadel on täheldatud loote anomaaliaid tingitud ravimi süsteemsest imendumisest.

Ettevaatlik tuleb olla toopilise steroidi kasutamisega silmade ümbruses. Kui preparaati satub silma võib selle tulemuseks olla glaukoom. Kõrvaltoimed. Ülitundlikkus esineb harva. Nagu teiste toopiliste kortikosteroide puhul, võib kestav ning intensiivne ravi lokaalselt põhjustada naha atroofiat, nagu striiad, pindmiste veresoonte ahenemine ja laienemine, eriti kui kasutatakse sidet nahavoltide piirkonnas. Süsteemsest imendumisest piisab, et põhjustada pikaagest intensiivse ravi korral hüperkortsism/adrenaalset supressiooni kui kreemi kasutatakse kaetud nahaosadel. Väikelastel ja lastel on risk suurem. Säilitamine: Toatemperatuuril. Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaja lõppu mitte kasutada. Pakend: 15 g kreemi tuubis. Retseptiravim. Hoida laste eest! Tootja: LEO Pharmaceutical Products, Taani Müügiloo hoidja Eestis: MediNet International Ltd, Soome Tallinnas tel 6275 191 /fax 6 443 575



VIOXX®*

– uudis MSD'lt:

Osteoartroosi
sümptomaatiliseks raviks.

**Esimene
koksiib, mis
inhibeerib
täpselt
COX-2te,
kuid mitte
COX-1**

XX Sama tugev toime, kui suurtes annustes
NSAID preparaatidel – diklofenakil
ja ibuprofeenil.¹

XX Märkimisväärselt madalam seedetrakti
kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes
teiste traditsiooniliste NSAID preparaatidega
– ibuprofeeni, diklofenaki ja nabumetooniga.¹

XX Ainult üks kord päevas manustamine –
sobib hästi paljudele patsientidele.¹

Viited: ¹. Andmed on MSD Eesti andmebaasis.

**Palun tutvuge enne ravimi määramist põhjalikult
ravimi omaduste kokkuvõttega arstidele.**

*VIOXX (rofekoksiib) on kaubamärk MERCK & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, U.S.A. Copyright © MERCK & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, U.S.A. 2000. Kõik õigused kaitstud.
7-2001 VOX 00-EST-041-JA



AINULT ÜKS KORD PÄEVAS
VIOXX®
(rofekoksiib, MSD)

Täpne. Tugev. Lihtne.

<http://www.vioxx.com>



MSD Eesti Filiaal
Peterburi tee 46,
11415 Tallinn
Tel: (2) 6 139 750
Faks: (2) 6 139 751

AUTOREILE

Eesti Arst on interdistsiplinaarne teaduslik meditsiiniajakiri, mille eesmärgiks on aidata kaasa arstide kvalifikatsiooni tõstmisele ja silmaringi avardamisele. Ajakiri võimaldab arstidel publitseerida oma teadustöö tulemusi, tutvustada kaasaegseid diagnostika- ja ravimeetodeid ning käsitleda mitmesuguseid muid meditsiinilisi ja tervishoiukorralduslikke probleeme.

Ajakiri avaldab originaalsete teaduslike tööde tulemusi, ülevaateartikleid, referatiivseid ülevaateid erinevatest erialaajakirjadest, kasuistiliste haigusjuhtude kirjeldusi ja muud informatsiooni.

Käsitirjad esitatakse trükituna 2 eksemplaris 2-intervallise reavahega ning arvutikettal Wordi formaadis. Leheküljed peavad olema nummerdatud.

Artikli maht (kaasa arvatud kirjanduse loetelu) on järgmine:

- ülevaateartikkel mitte üle 10 lehekülje,
- teaduslik töö mitte üle 6–7 lehekülje,
- haigusjuhu kirjeldus 1–2 lehekülje.

Käsitirjad peab olema keeleliselt korrektne, terminid, lühendid, mõõtühikud, valemid, tsitaadid, nimed, initialsid kontrollitud.

Tiitellehel peab olema

- pealkiri,
- autori(te) ees- ja perekonnanimi, asutus(ed),
- 3–5 võttesõna,
- ingliskeelne lühikokkuvõte (kuni 250 sõna),
- korrespondeeriva autori nimi, aadress, e-posti aadress, töökohta ja kodune telefon, faksinumber.

Artikkel koosneb järgmistest pealkirjastatud osadest:

- sissejuhatus ja töö eesmärk,
- uurimismaterjal ja -meetodid,
- tulemused,
- arutelu,
- kokkuvõte ja järeldused,
- kirjanduse loetelu (ülevaate puhul kuni 30 nimetust, teadusliku artikli puhul mitte üle 10 nimetuse).

Tabelid, joonised ja fotod esitatakse must-valgelt, valgel taustal ja eraldi lehel, järjestatuna numbriliselt ja varustatud pealkirjaga või selgitava tekstiga. Foto tagaküljele märkida selle järjekorranumber, autori nimi ja ülemine serv.

Kirjanduse loetelu antakse tekstis esinemise järjekorras Vancouveri stiilis, kusjuures venekeelsed kirjandusallikad transliteeritakse ladina tähtedega.

• Raamatutel märgitakse autori perekonnanimi, eesnime(de) initialsid, pealkiri, väljaandmise koht ja ilmumise aasta.

- Kogumike puhul märgitakse peatüki autori

perekonnanimi, eesnime(de) initialsid, peatüki pealkiri, kogumiku pealkiri, toimetajate nimed, väljaandmise koht, ilmumise aasta ning peatüki algus- ja lõppnumbrid.

• Ajakirjade puhul tuuakse kõikide autorite perekonnanimed ja initialsid, artikli pealkiri, ajakirja nimetus lühendatult vastavalt Index Medicus'e süsteemile, ilmumisaasta, köide, anne või number, artikli lehekülgede algus- ja lõppnumbrid.

Tekstis märkida kirjanduse viited sulgudes arabia numbritega.

Kirjanduse esitamise näidiseid:

1) Hynd GW, Grant Willis W. Pediatric neuropsychology. Tokyo: Grund & Stratton; 1988.

2) Gersham GE. Rehabilitation of the stroke survivor. In: Barnett HJN, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1992:1189–201.

3) Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov RS, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996;73:1006–12.

Käsitirjal peavad olema autorite allkirjad. Teadusliku töö käsitirja viseerib teaduslik juhendaja. Lubamatu on esitada toimetusele töid, mida on muudes väljaannetes või monograafia osadena juba trükitud.

Toimetusele ei tagasta fotosid, jooniseid ning avaldamisele tulevate artiklite käsitirju.

Ajakirjas avaldatavad artiklid kuuluvad eelretsenseerimisele.

Kaastööd saata toimetuse aadressil:

Eesti Arst
Pepleri 32
51010
Tartu

või
Kuulo Kutsar
Postkast 2285
13502, Tallinn
Faks 0 656 7702

Kontaktivõimalus:
eestiartst@arstidelit.ee
Telefon 07 427 825

Eesti Arst ilmub 12 korda aastas. Tellimusi on võimalik vormistada ajakirja toimetuses.

Peatoimetaja: Väino Sinisalu
Toimetuskolleegium: Andres Ellamaa, Vello Ilmoja, Ain-Elmar Kaasik, Margus Lember, Eero Vasar

Väljaandja Eesti Arsti OÜ

Kujundus
JOON STUUDIO
www.eol.ee/~joon

Trükikoda
ETPV Trükikoja AS

EESTI ARST

ILMUB ALATES 1922. AASTAST

79. AASTAKÄIK

SISUKORD

UURIMUSED

- Helicobacter pylori*tüvede metronidasool- ja klaritromütsiintundlikkus
Eesti patsientide seas **K. Lõivukene, H. Kolk, H.-I. Maaroos, M. Mikelsaar** 453
- Mentaxi 1% kreem (butenaafiin hüdrokloriid) jalapõidade ja kubeme
seenhaiguste ravis **M. Karelson, H. Silm** 460
- Metitsilliin-resistentse *Staphylococcus aureus*'e esinemissagedus Eestis
S. Kõljalg, T. Karki, B. Olsson-Liljequist 466

ÜLEVAATED

- Esilekerkivad infektsioonid **M. Mikelsaar** 471
- Krooniline retsidiiveeruv tonsilliit **P. Kasenõmm** 481
- Antibakteriaalsete preparaatide mõju normaalsele mikrofloorale **R. Mändar** 486
- Antibiootikumid ja antibiootikumresistentsus **T. Karki** 492
- Loomahammustused **K. Kutsar, V. Sinisalu** 498

MITMESUGUST

- Nakkushaiguste registreerimine Eestis 01.01-30.06.2000 502
- Sünnitusabi Eestis ja "Eesti haiglate arengukava 2015" **I. Saarma** 504
- Eesti Arstide Liit ja piirkondlikud liidud **A. Lehtmets** 508

IN MEMORIAM

- Dr. Aksel Eist 511



*AKE-inhibiitor arteriaalse
hüpertensiooni ja
südamepuudulikkuse raviks*

MONOPRIL[®]

FOSINOPRIIL

Lihtravi alustada ja jätkata!

▶ mugav kasutada –
üks kord päevas

▶ algannus 10 mg x 1

▶ tavaline raviannus
10 - 40 mg x 1

***AKE-inhibiitor, millel esineb kompensatoorne eliminatsioon
neerupuudulikkusega haigetel***

▶ balansseeritud eliminatsioon maksa ja neerude kaudu normaalse
neerufunktsiooni korral ¹

▶ ...suurenenud eliminatsioon maksa kaudu neerufunktsiooni häirete
korral ²

1. Hul KK et al. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 457-467

2. Sica DA et al. Clin Pharmacokinet 1991; 20(5): 420-427

**Tabletid: 10 mg 28 tabl.
20 mg 28 tabl.**

Retseptiravim

Lisainformatsioon: Bristol-Myers Squibb
Eesti esindus
Sepise 18, 11415 Tallinn
Tel. (2) 6401 301
Faks (2) 6401 302



Bristol-Myers Squibb

***Helicobacter pylori* tüvede metronidasool- ja klaritromütsiintundlikkus Eesti patsientide seas**

Krista Lõivukene¹, Helgi Kolk², Heidi-Ingrid Maaros², Marika Mikelsaar¹ –

Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut¹, Tartu Ülikooli perearstiteaduse õppetool²

Helicobacter pylori, ravim tundlikkus, metronidasool, klaritromütsiin

Helicobacter pylori infektsiooni mao limaskestal seostatakse kroonilise gastriidi, peptilise haavandi ja selle komplikatsioonidega (1). Mao limaskesta põletikust areneb aastakümnete jooksul kroonilise gastriidi atroofiline vorm, mis on tunnistatud maovähi ja lümfoomi riskifaktoriks (1, 2). Arvukate uuringutega on näidatud, et *H. pylori* elimineerimine soodustab peptilise haavandi paranemist ning vähendab haavandi retsidiivide arvu ja tüsistuste hulka (3).

H. pylori on gramnegatiivne kõverdunud või pulgakujuline viburitega bakter (4). *H. pylori* on obligaatelt mikroaerofiilne bakter, mis kasvab kõige paremini 2–8%-list O₂ ja 5–10%-list CO₂ sisaldavas keskkonnas (5).

Antibiootikumid, mis kuuluvad sagedamini *H. pylori* infektsioonide raviskeemidesse, on metronidasool, klaritromütsiin ja amoksitsilliin, mille suhtes tekkinud resistentsus põhjustab ravi ebaõnnestumist (6, 7). Arenenud ja arengumaades levinud *H. pylori* tüvede metronidasooltundlikkus on erinev. Arengumaades on resistentsuse määr 80–90%, kuid arenenud maades 10–50% vahel (5, 8). Põhjuseks arvatakse olevat metronidasooli kui küllaltki odava antibiootikumi sagedane kasutamine nii parasiitide tekitatud kui ka genitaal- ja hambainfektsioonide ravis.

Sarnaselt teiste mikroobidega komplitseerib *H. pylori* infektsioonide ravi bakteritüvede antibiootikumresistentsus. Kui võrrelda metronidasooli sisaldavate raviskeemide efektiivsust metronidasoolresistentsete ja metronidasooltundlike *H. pylori* tüvedega infitseeritud patsientide hulgas, siis alluvad

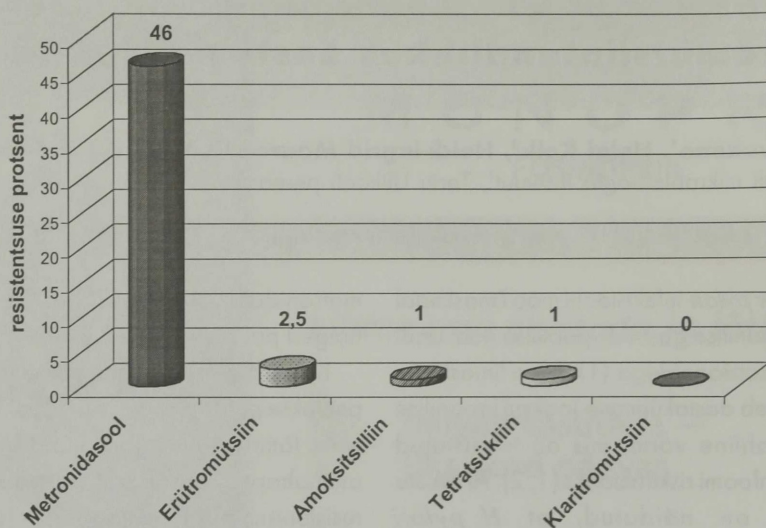
metronidasooltundlike tüvedega koloniseeritud haiged paremini ravile (9).

Klaritromütsiinresistentsuse tekke põhjuseks peetakse punktmutatsioone 23S rRNA geenis (10), mille tõttu muutub ribosomaalse proteiini üksik aminohape. Euroopas varieerub klaritromütsiinresistentsus *H. pylori* tüvedel 0–15% (6, 11), selle teke sõltub otseselt selle ravimi kasutamise ulatusest (6). Maades, kus klaritromütsiin on laialdaselt kasutusel hingamisteede infektsioonide ravis, on resistentsus *H. pylori* suhtes suurem kui seal, kus klaritromütsiin on vähe levinud. On leitud, et klaritromütsiinresistentsete tüvede osakaal suurenes ravimi kasutamisel kolme aasta jooksul 2,3%-lt 5,7%-ni (12). Eestis ei ole klaritromütsiin, olles ametlikult registreeritud aastast 1997, veel eriti levinud antibiootikum. See pakub hea võimaluse uurida *H. pylori* klaritromütsiintundlikkust ja võimaliku resistentsuse kujunemist ajalisel dünaamikas Eesti rahvastikus. *H. pylori* infektsioonide edukaks raviks Eestis oleks vajalik kindlaks teha meil ringlevate *H. pylori* tüvede antibiootikumtundlikkuse spekter.

Selle töö eesmärgiks oli mikrobioloogiliselt optimeeritud meetoditega selgitada Eestis ringlevate *H. pylori* tüvede antibiootikumtundlikkuse spekter.

Uurimismaterjal ja meetodid

Patsiendid. *H. pylori* antibiootikumtundlikkuse määramiseks uuriti 190 *H. pylori* tüve, mis isoleeriti 60 gastriidi ja 130 peptilise haavandi diagnoosiga täiskasvanud patsiendi mao antrumi ning korpuse limaskesta biopsiatükkidest. Patsiendid olid 18–74-aastased (keskmine vanus 42,5 aastat).



Joonis 1. *H. pylori* tüvede antibiootikumresistentsus

Neil haigetel tehti endoskoopiline uuring Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliiniku ambulatoorses gastroenteroloogiakabinetis erinevate arstide poolt. Endoskoopia tegemiseks kasutati Olympus-GIF 21 endoskoopi ning biopsiatükkide võtmiseks keskmise suurusega tange.

Mikrobioloogiline uuring. *H. pylori* isoleerimiseks ja edasiseks mikrobioloogiliseks uurimiseks kasutati ühte antrumist ning ühte korpusest võetud biopsiatükki, mis homogeniseeriti 0,5 ml steriilses 0,9%-lises NaCl lahuses ja külvati nii selektiivsele kui mitteselektiivsele söötmele.

Mitteselektiivse söötmena kasutati 1%-list Vitoxi (Oxoid) ja 7%-list hobuse verrega rikastatud Columbia agarit (Columbia Agar Base, Oxoid) ja selektiivseks sama söödet koos antibiootikumide lisandiga (5,0 mg vankomütsiini; 2,5 mg amfoteritsiini B; 2,5 mg trimetoprimi ja 2,5 mg tsefsulodiini 500 ml söötme kohta, Oxoid).

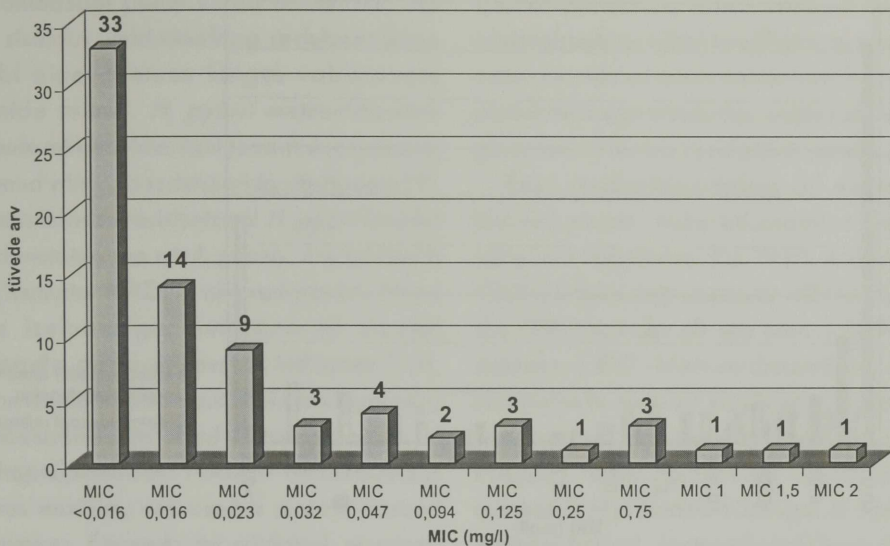
H. pylori kultuuri inkubeeriti mikroaerofiilses keskkonnas (CampyGen, Oxoid) hermeetiliselt suletavates konteinerites (anaerobic jar, Oxoid) +37 °C juures ja 98% niiskuses 3–7 päeva.

H. pylori samastamiseks kasutati Grami järgi värvimist ning tehti oksüdaasi-, katalaasi- ja

ureaasitestid. Igast isolaadist, mis identifitseeriti kui *H. pylori*, tehti brutsella puljongisse (Brucella broth, Oxoid) (2 ml) suspensioon, mis vastas 3–4 McFarlandi tihedusstandardile ($\approx 0,5 \times 10^9$ pesa moodustavat ühikut). Suspensioon külvati steriilse puuvilltampooniga hobusevere ja Vitoxiga rikastatud Columbia agari plaadile. Tassidel lasti kuivada ja asetati peale kas diskid (BBL) või E-testi (AB Biodisk) ribad.

***H. pylori* tüvede amoksitsilliin-, tetratsükliin- ja erütromütsiintundlikkuse määramine.** 119 *H. pylori* tüve tundlikkus määrati amoksitsilliini (Amox), tetratsükliini (T) ja erütromütsiini (Ery) suhtes Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodil. Kasutati erütromütsiini 15 µg, tetratsükliini 30 µg ja amoksitsilliini 30 µg sisaldavaid diske (BBL). Tulemusi hinnati vastavalt NCCLS kriteeriumitele aeroobsete bakterite jaoks. Selle järgi on ravimtundlikud need *H. pylori* tüved, mille kasvuvaba tsoon on amoksitsilliini korral ≥ 17 mm, tetratsükliini korral ≥ 19 mm ja erütromütsiini puhul ≥ 23 mm (11, 13, 14).

***H. pylori* tüvede klaritromütsiintundlikkuse määramine.** 75 *H. pylori* tüve klaritromütsiintundlikkus määrati E-testidega (AB



Joonis 2. *H. pylori* tüvede klaritromütsiintundlikkuse jaotumine

Biodisk) ning hinnati antibiootikumi minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (MIC). Klaritromütsiintundlikuks peeti tüvesid, mille MIC oli ≤ 2 mg/l (5, 11).

***H. pylori* tüvede metronidasool-tundlikkuse määramine.** Määrati 145 *H. pylori* tüve metronidasooltundlikkust Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodil. Määramisel kasutati 5 mg metronidasooli sisaldavaid diske (BBL), ravimundlikeks peeti *H. pylori* tüvesid, mille kasvuvaba tsoon oli ≥ 15 mm (13).

***H. pylori* tüvede metronidasool-tundlikkuse võrdlev määramine erinevates preinkubatsioonitingimustes.** Määrati 75 *H. pylori* tüve metronidasooltundlikkus mikroaerofiilses keskkonnas ja ka anaeroobse preinkubatsiooni tingimustes anaeroobses käsiboksis (Sheldon Manufacturing Inc., gaaside segu: 5% CO₂, 5% H₂, 90% N₂) 24 tunni vältel, millele järgnes 2–3-päevane mikroaerofiilne inkubatsioon. Metronidasool-, klaritromütsiin-, amoksitsilliin-, tetratsükliin- ja erütromütsiintundlikkuse määramiseks inkubeeriti tase mikroaerofiilses keskkonnas 3–4 päeva +37 °C juures. Standardse referentstüvena antibiootikum-

tundlikkuse määramiseks kasutati *H. pylori* tüüptüve ATCC 43504.

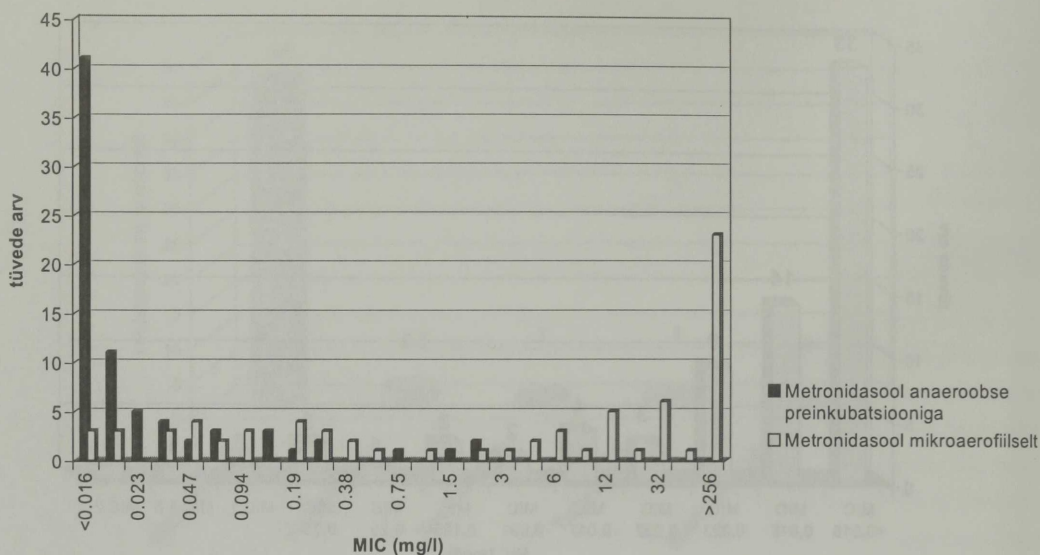
Statistiline analüüs. Andmete statistiliseks töötamiseks kasutati Spearmani korrelatsioonanalüüsi andmetöötlusprogrammi Jandel SigmaStat 2.0 abil.

Tulemused

***H. pylori* tüvede amoksitsilliin-, tetratsükliin- ja erütromütsiintundlikkus Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodil.**

H. pylori resistentsus amoksitsilliini, tetratsükliini ja erütromütsiini suhtes Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodil on esitatud joonisel 1. Uuritud *H. pylori* tüvedest oli vaid 1% resistentsed amoksitsilliini ja tetratsükliini suhtes, erütromütsiinresistentseid tüvesid esines 2,5%.

***H. pylori* tüvede klaritromütsiintundlikkus.** 75-lt gastriidi ja peptilise haavandi diagnoosiga täiskasvanud patsiendilt isoleeritud *H. pylori* tüved olid kõik klaritromütsiintundlikud (MIC vahemikus $<0,016$ –2 mg/l). Üle poolte (63%) uuritud tüvede tundlikkus oli piirides $<0,016$ –0,016 mg/l ning MIC₉₀ varieerus piirides $<0,016$ –0,125. *H. pylori* tüvede klaritromütsiintundlikkuse



Joonis 3. *H. pylori* tüvede metronidasooltundlikkuse jaotumine erinevates inkubatsioonitingimustes

jaotumus on esitatud joonisel 2.

***H. pylori* tüvede metronidasooltundlikkuse määramine Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodi ja E-testiga.** 145 patsiendi mao biopsiatükkide uurimisel selgus, et Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodiga määratult oli metronidasoolresistentseid tüvesid 63 ja metronidasooltundlikke 82, seega oli resistentsus 43,5%.

75 *H. pylori* tüve metronidasooli MIC väärtused inkubatsioonil mikroaeroofiilses keskkonnas olid järgmised: 38 tüve olid metronidasooltundlikud (MIC piirid <0,016–6 mg/l) ja 37 tüve metronidasoolresistentsed (MIC piirid 8–>256 mg/l). E-testiga määratud metronidasoolresistentseid *H. pylori* tüvesid leidis 49%.

Seega esines *H. pylori* metronidasoolresistentsust sõltuvalt erinevaist määramismeetoditest 43,5–49%-l tüvedest. Järgnevalt võrreldi samadel *H. pylori* tüvedel metronidasooltundlikkust erinevates määramiskeskkondades.

E-testidega määratud *H. pylori* tüvede metronidasooltundlikkus võrdlevalt mikroaeroofiilses keskkonnas ja

anaeroobse preinkubatsiooni tingimustes.

75 *H. pylori* tüve metronidasooli MIC-väärtused inkubeerituna mikroaeroofiilses keskkonnas olid järgmised: 38 tüve olid metronidasooltundlikud (MIC piirid <0,016–6 mg/l) ja 37 tüve metronidasoolresistentsed (MIC piirid 8–>256 mg/l), seega metronidasoolresistentseid *H. pylori* tüvesid esines 49%. MIC₅₀ jäi piiridesse <0,016–6 mg/l, kuid MIC₉₀ jäi kõigi määratud kontsentratsioonide piiridesse, olles <0,016–256 mg/l.

24 tunni jooksul anaeroobselt preinkubeeritud *H. pylori* tüved (n=75) osutusid kõik metronidasooltundlikeks (MIC piirid <0,016–2 mg/l). MIC₅₀ oli <0,016–0,016 mg/l ning MIC₉₀ oli <0,016–0,125 mg/l. Võrreldes *H. pylori* tüvede metronidasooltundlikkust anaeroobse preinkubatsiooni tingimustes ja mikroaeroofiilselt, leidsime positiivse korrelatsiooni Spearmani meetodil (p=0,026; r=0,34). Seega oli mikroaeroofiilselt resistentsetel *H. pylori* tüvedel mõningane tendents suuremate MIC väärtustele ka anaeroobse preinkubatsiooni tingimustes. *H. pylori* metronidasooltundlikkuse jaotumine erinevates inkubatsioonitingimustes on esitatud joonisel 3.

Arutelu

Metronidasool penetreerub bakterisse, kus ravimis sisalduv imidasoolring redutseeritakse mikroobi ainevahetuse käigus vabanevate elektronide toimel. *H. pylori* metronidasool-resistentsuse tekkemehhanismi seostatakse bakterite nõrgenenud võimega redutseerida nitrogruppi (9). Osal metronidasoolresistentsetel *H. pylori* tüvedel on leitud mutatsioone *rdxA* geenis, mis kodeerib hapniksõltumatut NADPH nitroreduktaasi. Need erineva iseloomuga mutatsioonid võivad lokaliseeruda geeni erinevates kohtades (15). Samas on kirjeldatud ka muutumatu *rdxA* geeniga metronidasoolresistentseid tüvesid. Samuti ei pruugi hapniksõltumatu NADPH nitroreduktaas olla ainus ensüüm, mis osaleb metronidasooli aktiveerumises. Täna on näidatud, et esineb seos resistentsuse ja NAD(P)H flaviini reduktaasi kodeeriva geeni *frxA* mutatsiooni vahel (16).

Kui mikroaerofiilses keskkonnas testitult oli metronidasoolresistentsete *H. pylori* tüvede esinemissagedus Eestis erinevatele määramismeetoditele vaatamata 43,5–49%, siis anaeroobse preinkubatsiooni järel muutusid metronidasoolresistentsed *H. pylori* tüved metronidasooltundlikeks. See võib olla seotud sellega, et madalama redokspotentsiaali tingimustes on metronidasooli redutseerimine efektiivsem. Ka teised autorid on näidanud, et 24 tundi kestnud anaeroobse preinkubatsiooni järel muutuvad varem resistentsed *H. pylori* tüved metronidasooli suhtes tundlikeks (7, 17).

Mikroaerofiilses ja anaeroobse preinkubatsiooni tingimustes tehtud E-testide väärtuste võrdlemisel esines positiivne korrelatsioon. Enam tundlikud *H. pylori* tüved olid tundlikumad mõlemas testimiskeskkonnas, kuid mikroaerofiilselt resistentsematel tüvedel oli tendents suurematele MIC väärtustele ka anaeroobse preinkubatsiooni tingimustes. See osutab võimalusele, et metronidasooli aktivatsioonis osalevate ensüümide aktiivsus on erinevatel tüvedel erinev ning see erinevus säilib ka erinevates inkubatsiooni-keskkondades.

Kuigi meie poolt uuritud metronidasoolresistentsed tüved osutusid anaeroobse preinkubatsiooni järel tundlikeks, ei saa välistada mutatsioonide esinemist nende tüvede reduktsiooni-oksüdatsiooniprotsessides osalevate ensüümide geenides, mida tuleks edaspidi uurida.

Eesti meditsiinipraktikas on metronidasool levinud ravim, mille kasutamine on püsinud suhteliselt stabiilsena. Kui 1995. aastal oli DDD/1000 (*defined daily doses per 1000 annually*) 0,83, siis 1997. aastaks oli see juba 1,029 ja 1999. aastaks 1,817. Metronidasooli kasutamist ja resistentsuse aeglast kujunemist on jälginud ka teised autorid kolm aastat väldanud uuringus, mille käigus raviti patsiente metronidasooli, amoksitsilliini ja klaritromütsiiniga. *H. pylori* tüvede metronidasool- ja amoksitsilliintundlikkus jäi sealjuures stabiilseks (12). Seega ei saa massiline metronidasooli kasutamine olla resistentsuse kujunemise ainsaks põhjuseks.

Võrdlus kliiniliste uuringutega võiks selgitada, millisel meetodil saadud *H. pylori* tundlikkuse andmed korreleeruvad kõige paremini edukate ravitulemustega, samuti oleks edaspidi vaja uurida metronidasooltundlike ja -resistentsete tüvede võimalikku kooseksisteerimist.

***H. pylori* tüvede klaritromütsiintundlikkus.** Kõik uuritud *H. pylori* tüved olid klaritromütsiintundlikud. Klaritromütsiinresistentsus varieerub Euroopa maades 0–15% ja on seotud ravimi kasutamise intensiivsusega (6, 11).

Klaritromütsiini toime avaldub valgusünteesi pärssimises. Resistentsuse teke on põhjustatud punktmutatsioonist, mis võib esineda erinevates geenipositsioonides (16). Eestis on klaritromütsiin ametlikult registreeritud alates 1997. aastast. Ainult tundlike tüvede leidumine meie populatsioonis kinnitab, et klaritromütsiinresistentsed *H. pylori* tüved tekivad ravimi intensiivsel tarvitamisel (6, 12). Viimaste aastatega on klaritromütsiini kasutamine Eestis kasvanud 40 korda: 1997. aastal oli klaritromütsiini DDD/1000 0,002 ja 1999. a esimesel poolaastal oli DDD/1000 0,08 (Ravimiamet, 2000). Seetõttu on vajalik määrata

klaritromütsiintundlikkust korduvalt, et hinnata resistentsuse võimalikku teket Eestis levinud *H. pylori* tüvede hulgas seoses suurenenud antibiootikumide kasutamisega.

Amoksisilliin-, tetratsükliin- ja erütromütsiintundlikkus oli määratud 119 *H. pylori* tüvel Kirby-Baueri diskdifusioonmeetodil. Uuritud 119 *H. pylori* tüvest oli 1% resistentne amoksisilliini ja tetratsükliini suhtes ning 2,5% erütromütsiini suhtes. Amoksisilliin on üks vähesed *H. pylori* infektsiooni ravis kasutatavaid β -laktam-gruppi kuuluvaid antibiootikume. Kirjanduse andmeil on kõik testitud *H. pylori* tüved amoksisilliini suhtes väga tundlikud (6, 8, 11). Dore ja kaasautorid on leidnud üksikuid amoksisilliiniresistentseid *H. pylori* tüvesid, mis osutusid resistentseiks ka teiste penitsilliinigrupi ravimite suhtes (18). *H. pylori* amoksisilliiniresistentsuse teke on seotud ühe penitsilliini siduva proteiini puudumisega, mitte aga β -laktamaasi produktsiooniga (19). Sarnaselt meie andmetega esineb tetratsükliiniresistentseid tüvesid ka maailmas harva (8) või ei leita neid üldse (11).

Erütromütsiin kuulub koos klaritromütsiiniga makroliidide gruppi ning inhibeerib valgusünteesi ribosoomi tasandil. Erütromütsiiniresistentsete *H. pylori* tüvede esinemine on sagedane. Mutatsioonid 23S rRNA-s, mis põhjustavad

erütromütsiiniresistentsust, ei pruugi olla alati seotud klaritromütsiiniresistentsusega (20), kuid ka see probleem nõuab edaspidist uurimist, sest erütromütsiin on Eestis laialdaselt kasutatav antibiootikum.

Järeldused

Lõuna-Eestis levinud *H. pylori* tüvedel ei täheldatud klaritromütsiiniresistentsust, samuti oli resistentsus tetratsükliini (1%), amoksisilliini (1%) ja erütromütsiini (2,5%) suhtes väike. Seevastu pooled uuritud *H. pylori* tüved (43,5–49%) osutusid metronidasoolresistentseteks nii nagu Euroopas levivad *H. pylori* tüvedki.

Seega *in vitro* tundlikkuse põhjal sobivad klaritromütsiin, tetratsükliin, amoksisilliin ja erütromütsiin *H. pylori* infektsioonide empiiriliseks raviks, kuid metronidasooli kasutamine eeldab tundlikkuse mikrobioloogilist määramist.

Metronidasooli toime *H. pylori* tüvedesse sõltub ravimi toimimise keskkonnast, mis viitab mitmesuguste erinevate metronidasooli aktiveerivate ensüümide olemasolule *H. pylori* kõigil tüvedel anaeroobsetes tingimustes. Seetõttu tuleks edaspidi selgitada erinevates testimiskeskkondades määratud *H. pylori* tüvede metronidasoolitundlikkuse ja patsiendi ravi efektiivsuse vahelist seost.

Kirjandus

1. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: A bacterial cause of gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. ASM News 1995;33:1203–5.
2. Correa P, Shiao Y. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. Cancer Res 1994;54:1941–3.
3. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. New Engl J Med 1995;10:984–91.
4. Jerris RC. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. Manual of Microbiology. 6th ed. Washington; 1995. p. 492–8.
5. Glupczynski Y. Culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing. In: Megraud F, Lee A, eds. *Helicobacter pylori* – Techniques for clinical diagnosis & basic research. W. B. Saunders Company Ltd; 1996. p.17–32.
6. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 Study. Antimicrob Agents Chemother 1999;11:2747–52.
7. Weel JFL, van der Hulst RWM, Gerrits Y, Tytgat GNJ, van der Ende A, Dankert J. Heterogeneity in

susceptibility to metronidazole among *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis or peptic ulcer disease. J Clin Microbiol 1996;9:2158-62.

8. Megraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1998;115:1278-82.

9. Harris A, Misiewicz JJ. Treating *Helicobacter pylori* - the best is yet to come? Gut 1996;39:781-3.

10. Taylor DE, Zhongming G, Purych D, Lo T, Hiratsuka K. Cloning and sequence analysis of two copies of a 23S rRNA gene from *H. pylori* and association of clarithromycin resistance with 23S rRNA mutations. Antimicrob Agents Chemother 1997;12:2621-8.

11. Iovene MR, Romano M, Pilloni AP, Giordano B, Montella F, Caliendo S, Tufano MA. Prevalence of antimicrobial resistance in eighty clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Chemotherapy 1999;45:8-14.

12. Teare L, Peters T, Saverymuttu S, Owen R, Tiwari I. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. Lancet 1999;353:148-242.

13. DeCross A, Marshall BY, McCallum RW, Hoffman SR, Barrett LJ, Guerrant RL. Metronidazole susceptibility testing for *Helicobacter pylori*: comparison of disk, broth and agar dilution methods and their clinical relevance. J Clin Microbiol 1993;4:1971-4.

14. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Ninth Informational Supplement, 1999;19:1.

15. Debets-Ossenkopp, Pot RGJ, van Westerloo DJ, Goodwin A, Vanderbroucke-Grauls CMJE, Berg DE, et al. Insertion of Mini-IS605 and deletion of adjacent sequences in the nitroreductase gene (*rdxA*) cause metronidazole resistance in *H. pylori* NCTC 11638. Antimicrob Agents Chemother 1999;11:2657-62.

16. Tancovic J, Lamarque D, Delchier JC, Soussy CJ, Labigne A, Jenks PJ. Frequent association between alteration of the *rdxA* gene and metronidazole resistance in French and North African isolates of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2000;3:608-13.

17. Smith MA, Edwards DI. Oxygen scavenging, NADH oxidase and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 1997;39:347-53.

18. Dore MP, Graham DY, Sepulveda AR, Realdi G, Osato MS. Sensitivity of amoxicillin-resistant *Helicobacter pylori* to other penicillins. Antimicrob Agents Chemother 1999;6:1803-4.

19. Dore MP, Graham DY, Sepulveda AR. Different penicillin-binding protein profiles in amoxicillin-resistant *Helicobacter pylori*. Helicobacter 1999;4(3):154-61.

20. Garcia-Arata MI, Baquero F, de Rafael L, de Argila CM, Gisbert JP, Bermejo F, et al. Mutations in 23S rRNA in *Helicobacter pylori* conferring resistance to erythromycin do not always confer resistance to clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother 1999;2:374-6.

Summary

Susceptibility of *H. pylori* strains to metronidazole and clarithromycin among Estonian patients

In this study we investigated antibiotic susceptibility of *H. pylori* strains collected from patients with gastritis and peptic ulcer. To establish optimal testing methods for the pattern of *H. pylori* metronidazole susceptibility, different growth

conditions were used. All investigated *H. pylori* strains were susceptible to clarithromycin; resistance to tetracycline, amoxicillin and erythromycin was low. Nearly half of *H. pylori* strains (43.5-49%) were resistant to metronidazole tested under microaerophilic conditions. Since after anaerobic preincubation all resistant strains became sensitive to metronidazole, the effect of metronidazole on *H. pylori* strains depends on the conditions of the testing milieu.

mmikelsaar@ut.ee

Menatxi 1% kreem (butenafiin hüdrokloriid) jalapööidade ja kubeme seenhaiguste ravis

Maire Karelson, Helgi Silm – TÜ nahahaiguste kliinik

dermatomükoos, butenafiin, ravi

Avastus, et seened põhjustavad inimeste haigestumist, pärineb 1840. aastast (1). Enamasti on tegemist naha pindmise seeninfektsiooniga, mis lokaliseerub labajalgadel ja kubemevoltides ning mida tekitavad *Trichophytoni* ja *Epidermophytoni* perekonna seened (2). Kuigi selliste nakkuste ravi on lihtne ja piirdub paiksete vahendite kasutamisega, on probleemiks sagedased retsidiivid ning haiguse muutumine krooniliseks. Kestvama raviefekti taotlusel on maailmas kasutusele võetud fungitsiidse toimega preparaadid, mis säilitavad kõrge kontsentratsiooni nahas veel päevi pärast ravi lõpetamist (3).

1992. a võeti Jaapanis kasutusele uus fungitsiidse toimega paikne antimükootikum butenafiin hüdrokloriid, mis hiljem leidis heakskiidu ka USA-s (1996) ja Kanadas (1997) (2). Terbinafiiniga sarnaselt pärsib ravim seeneraku seina ühe olulise komponendi ergosterooli biosünteesi ning blokeerib ensüümi skvaleenepoksidaasi, mis viib rakusiseses skvaleeni kuhjumiseni ja seene rakumembraanide kahjustuseni (3, 4).

Selle töö eesmärgiks oli uurida Mentaxi 1%-se kreemi (butenafiin hüdrokloriid) efektiivsust ning taluvust jalgade ja kubeme seeninfektsiooni haigestunud täiskasvanutel. Uuringut toetas OÜ Ellingsaar International. Uuritavate haigete arv oli piiratud.

Uurimismaterjal ja -metoodika

Uuringugruppi kuulus 32 haiget vanuses 19–68 a, kellest 26-l paiknes seeninfektsioon labajalgadel ja 6-l kubemevoldis (vt tabel 1). Anamneesi

andmetel oli haigus kestnud 15 päeva kuni 30 aastat. Haiged arvati uuritavate gruppi, kui seeninfektsiooni olemasolu oli leidnud mikroskoopiliselt ja kulturaalselt kinnitust. Uuringus võisid osaleda patsiendid, kes olid varem saanud süsteemse toimega preparaatidega seenevastast ravi kuni 6 kuud ja paiksete ravimitega kuni 1 kuu enne uuringu algust. Seoses pikaajalise haigusega oli 10 inimesele eelnevalt ordineeritud antimükootikume. Kaks patsienti tarvitasid terbinafiini ning ketokonasooli 3 a ja 1 a tagasi varbakünte haigestumise tõttu, viis haiget olid paikset kasutanud asoolrea preparaate 2 kuud kuni 10 a tagasi. Kolm patsienti kubeme seennakkusega olid 2 kuud varem ravinud ennast omal algatusel glükokortikosteroidsalvi, streptotsiidpulbri ja tsinkpastaga.

Gruppi arvatud haige kasutas Mentaxi 1% kreemi nakatunud piirkonna määrimiseks üks kord päevas kahe nädala jooksul kubemevoltide ning nelja nädala vältel jalgade infektsiooni korral.

Kliinilisi tunnuseid haiguskoldes (erüteem, turse, vesikulatsioon, ketendus) hinnati 4-pallilise skaala alusel (0 – puudub, 1 – vähene, 2 – mõõdukas, 3 – tugev) enne ravi alustamist ja ravi lõpus (2. või 4. nädalal). Samuti fotografeeriti haigestunud piirkondi. Ravi lõppedes võeti nahalt materjal seente mikroskoopiliseks ja kulturaalseks uuringuks. Nii uurija kui ka uuritav andsid omapoolse hinnangu ravimi taluvusele. Ravi efektiivsust hinnati väljatöötatud kriteeriumide alusel, mis põhinesid nii kliiniliste sümptomite summeeritud tulemusel kui ka laboratoorsetel analüüsidel (materjal koldest). Haige arvati täielikult paranenuks, kui kliinilised haigustunnused puudusid, mütsele preparaadis

KUIDAS SA SAAD AIDATA ÜLEKAALULIST HÜPERTOONIKUT?

GOPTENI EELISED

- Ainult 1 kapsel päevas –
mugav patsiendile
- Hea kontroll vererõhu üle –
kindel toime 24 tundi^{1,3}
- Kõrge lipofiilsus –
efektiivne ülekaalulistel^{1,4,5}
- Ohutus tagatud kõrgeima
maksimaalse ja minimaalse
toime suhtarvu tõttu^{2,8}
- Madal akumulatsiooni risk –
eritub nii maksa kui
ka neerude kaudu^{6,7}

Täpsem informatsioon
Pharmaca Esticas



Kirjandus:

- 1 Pauly N. C. Safar M. E. Journa Cardiovascular Pharmacology 1994 ; 23 (Suppl. 4): S 73 - S 77
- 2 Gaillard C. A., de Leeuw P. W. American Heart Journal 1993; 125: 1542 - 1546
- 3 Cesarone M. R. et al. Journal c Cardiovascular Pharmacology 1994; 23 (Suppl. 4): S65 - S72
- 4 Brunner H. R. et al. American Journal Cardiology 1992; 70: 27 - 34D
- 5 Chevillard C. et al. Journal Cardiovascular Pharmacology 1994; 23 (Suppl. 4): S11 - S15
- 6 Sica D. A. Journal Cardiovascular Pharmacology 1992; 20 (Suppl 10): S13 - S20
- 7 Adapted from Bevan E. G. et al. British Journal Pharmacology 1992; 33: 237P
- 8 Zannad F. Drugs 1993; 46 (Suppl. 2): 172 - 182

Müügiloo hoidja Eestis:
MediNet International Ltd, Soome
Tallinnas tel 627 5191, faks 644 3575

 **MediNet**
INTERNATIONAL LTD


Gopten[®]
trandolapril, Knoll

BASF Pharma


knoll

Ü K S K A P S E L  Ü K S K O R D Ö Ö P Ä E V A S

Tabel 1. Uuringugruppi iseloomustavad andmed

Tunnus	Infektsiooni lokalisatsioon			
	Varvaste vahel	Varvaste vahel ja jalataldadel	Jalapöidadel koos varbakiünte kahjustusega	Kubemevoltides
Haigete arv	7	8	11	6
Vanus aastates	20–55	24–55	24–68	19–58
Sugu: M/N	6/1	2/6	5/6	5/1
Haiguse kestus	30 päeva – 10 aastat	20 päeva – 5 aastat	6 kuud – 30 aastat	15 päeva – 6 kuud
Eelnevalt ravi saanute arv	2	3	2	3
Tekitaja				
<i>Trichophyton rubrum</i>	1	2	6	2
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	5	6	5	-
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	-	-	4

ei leitud ja kasv söötmel puudus. Mükoloogilise paranemise all mõisteti olukorda, mille puhul ravijärgsed seenteanalüüsid olid negatiivsed. Ravi ebaõnnestus, kui preparaadis leidis mütseele ja/ või sedastati kasv söötmel. Efektiivselt ravitud juhtude hulka arvati täielikult paranenud haiged ja need mükoloogilise paranemise juhud, kui kliiniliste sümptomite summa ehk skoor oli 0–2 palli.

Haigete osalemine uuringus oli vabatahtlik ning nad andsid selleks kirjaliku nõusoleku.

Tulemused

Hinnati 32 dermatomükoosiga täiskasvanut, kes osalesid uuringus lõpuni (vt tabel 2). 26-st jalgade seeninfektsiooniga haigest, kes said ravi 4 nädalat, paranes täielikult 14 inimest.

Mükoloogiline paranemine esines 9 haigel, kellel ka kliiniliste sümptomite kogusumma jäi alla kahe punkti. Kolmel haigel saavutati raviga küll kliiniliste haigustunnuste taandareng (skoorid 0, 0, 1), kuid söötmel esines kasv, mistõttu ravi oli ikkagi ebaefektiivne. Vastavalt kriteeriumidele võis 23 (88,5%) jalapöidade seennakkusega patsiendi ravi Mentaxi 1% kreemiga pidada efektiivseks (vt foto 1 ja 2). Kubeme seeninfektsiooniga haigetest, kes said ravi 2 nädalat, paranes täielikult 3 inimest.

Kahel haigel esines mükoloogiline paranemine, kuid puudus dünaamika kliiniliste haigustunnuste osas (skoorid 3 ja 5). Ühe patsiendi ravi jäi efektiita, kuna püsisid kliinilised haigusnähud, preparaadis leidis mütseele ja esines kasv söötmel (vt foto 3 ja 4). Seega osutus kubeme seennakkuse ravi efektiivseks vaid kuuest haigest kolmel.

Uuringugrupi moodustanud 32 haiget talusid Mentaxi 1% kreemi hästi. 29 (90,6%) inimest hindas preparaadi taluvuse väga heaks, kaks (6,3%) heaks ja üks (3,1%) rahuldavaks. Preparaadile rahuldava hinnangu andnud haigel esines kolme päeva vältel nahasügelus ravitavas piirkonnas, mis taandus spontaanselt ja mida haige seostas uuritava ravimiga. Teisi ravimiga seostatavaid kõrvalnähtusid ei esinenud. Uurijapoolne hinnang ravimi taluvusele oli väga hea 29 juhul (90,6%) ja hea 3 juhul (9,4%).

Kokkuvõte

32 haigel tehtud uuring näitas, et Mentaxi 1% kreem (butenafiin HCl) on efektiivne ravim naha pindmiste seeninfektsioonide ravis jalapöidade ja kubemevoltide haigestumisel. Hea ravitulemus saadi 26 (81,3%) haigel. Kirjanduse andmetel on butenafiin osutunud efektiivseks 95%-l (6) ja 88%-l

Tabel 2. Ravi tulemused

Hinnang	Jalapõidade seeninfektsioon	Kubemevoltide seeninfektsioon
Täielik paranemine	14	3
Mükoloogiline paranemine	9	2
Efektita ravi	3	1
Efektivne ravi	23	3

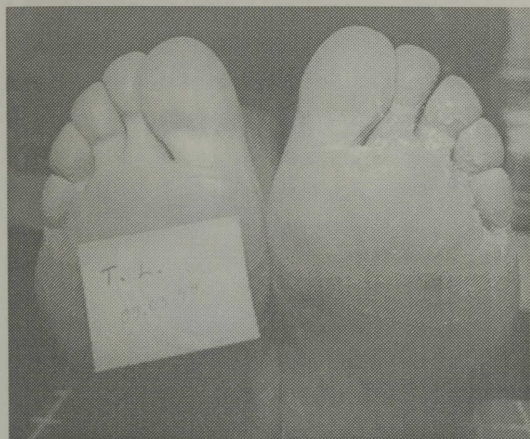


Foto 1. *Tinea pedis* - enne ravi

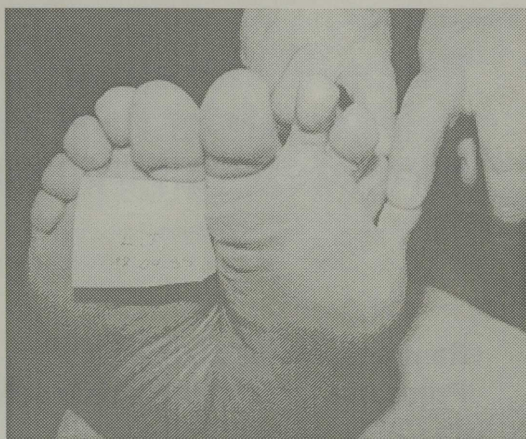


Foto 2. *Tinea pedis* - sama haige peale ravi

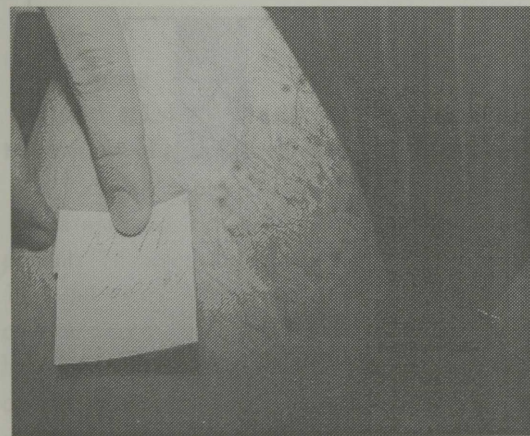


Foto 3. *Tinea inguinalis* - enne ravi



Foto 2. *Tinea inguinalis* - sama haige peale ravi

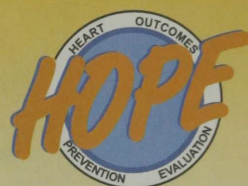
(5) jalgade dermatomükoosiga ning 57%-l ja 84%-l kubemevoltide seennakkusega haigetest (7).

Etravi butenafiiniga on hästi talutatav, seda kinnitas ka see uuring. Ühel haigel esines ravitavas piirkonnas lühiajaline sügelus, mida võis seostada Mentax-kreemi kasutamisega. Uuritavate suuremaarvulistes gruppides on butenafiin kõrvalnähuna põhjustanud nahasügelust, -punetust

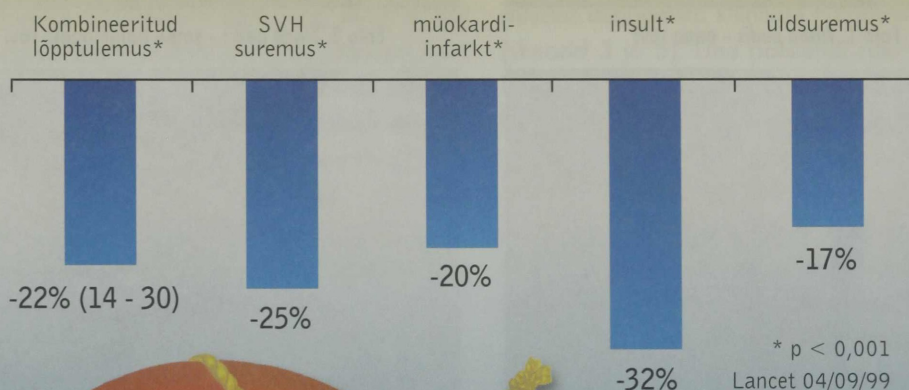
ja -ärritust 2–3%-l ravitud haigetest (7).

Infektsiooni kestus ei mõjuta ravi tulemusi. Neli uuritavat, kelle ravi osutus ebaefektiivseks, olid haigestunud vastavalt 30 päeva, 6 kuud, 2 aastat ja 3 aastat tagasi. Samal ajal leidis täielikult paranenud haigete hulgas neid, kes olid põdenud jalapõidade seeninfektsiooni juba 20–30 aastat ja kellel esines ka varbaküünte kahjustus.

Ramipriil vähendab kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel südame-veresoonkonna haigustest tingitud suremust.



Ramipriil versus platseebo
Primaarse lõpptulemuse riski vähenemine HOPE uuringus



Olevimägi 16
 10123 Tallinn
 Telefon: 6 273 488
 Faks: 6 273 481

1. Brennan B, Leyden JJ. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents. J Am Acad Dermatol 1997;36 (suppl): S3-8.
2. Odom R. Preface. J Am Acad Dermatol 1997;36 (suppl): S1-8.
3. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. Br J Dermatol 1992;126 (suppl 39):2-7.
4. Maeda T, Takase M, Ishibashi A, et al. Synthesis and antifungal activity of butenafine hydrochloride (KP-363), a new benzylamine antifungal agent. Yakugau Zasshi 1991;111:126-37.

5. Tschen E, Elewski B, Grosulowsky DC, Pariser DM. Treatment of interdigital tinea pedis with a 4-week oncedaily regimen of butenafine hydrochloride 1% cream. J Am Acad Dermatol 1997;36:S9-14.
6. Tsuyuki S, Ito M, Unno T, et al. Clinical usefulness of butenafine hydrochloride on tinea pedis: comparative study with clotrimazole. Acta Dermatol 1990;85:299-306.
7. Leshner JL, Babel DE, Stewart DM, Jones TM, Kaminester L, Goldman M, et al. Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: A multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial. J Am Acad Dermatol 1997;36:S20-4.

Summary

Open trial of Mentax 1% cream in treatment of tinea pedum et inguinalis

We enrolled 32 healthy, immunocompetent patients (18 males and 14 females), age range of 19 to 68 years. All patients gave their informed consent after the nature and purpose of the study had been explained to them. The duration of the disease was 15 days to 23 years. The diagnoses of the patients under study were confirmed microscopically (hyphae present on direct microscopy of KOH wet mount) and mycologically (*Trichophyton rubrum* was present in 11 cases, *Trichophyton mentagrophytes* in 16 cases and *Epidermophyton floccosum* in 5 cases). All patients

with tinea pedis received topical Mentax 1% cream once per day for 4 weeks and patients with tinea inguinalis received for two weeks. Microscopical examination as well as the description of lesions were carried out within the first and the last visits.

Our investigation showed that complete cure was attained in 17 cases, mycological cure in 11 cases, whereas failure occurred in 4 cases. Mentax 1% cream was very well tolerated by the subjects of this group (assessed by the investigator and by the patients).

helgi.silm@kliinikum.ee

Metitsilliin-resistentse *Staphylococcus aureus*e esinemissagedus Eestis

Siiri Kõljalg, Tõnis Karki – Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut
Barbro Olsson-Liljequist – Rootsi Infektsioonhaiguste Kontrolli Instituut

metitsilliin-resistentne *Staphylococcus aureus*, esinemissagedus, hospitaalinfektsioon

Umbes 10% hospitaliseeritud patsientidest saavad haiglas oleku jooksul mingi infektsiooni – hospitaalinfektsiooni (HI). Enam ohustatud on kirurgia- ja intensiivraviosakondadesse sattuvad patsiendid, põhiliselt invasiivsete protseduuride või immunosupressiivse ravi tõttu (1). HI tekitajateks on sageli *Staphylococcus aureus*, enterobakterid ja pseudomonaadid. Mõned patogeenid, nagu metitsilliin-resistentne *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *Legionella pneumophila* jt, on eriti ohtlikud, kuna võivad põhjustada ülehaiglaslisi infektsioonipuhanguid, mis tekitavad tihti küllaltki suuri lisakulutusi ning on raskesti kontrollitavad.

Metitsilliin-resistentne *S. aureus* (MRSA)

MRSA esinemissagedus on Euroopa riikides väga erinev, ulatudes 0–53%-ni (2). Eesti kohta vastavad andmed puuduvad.

MRSA on resistentne kõikide beetalaktaamantibootikumide suhtes (penitsilliinid, tsefalosporiinid, karbapeneemid ja monobaktaamid). Metitsilliin-resistentsus on põhjustatud *S. aureus*e kromosoomi lisandunud *mecA*-geenist, mis määrab beetalaktaami suhtes resistentse penitsilliini siduva valgu (*penicillin binding protein*) PBP 2a tootmise. Beetalaktaamantibootikumiga kokku puutudes võtab PBP 2a üle *S. aureus*e tüve valkude PBP1, 2 ja 3 biosünteesilise funktsiooni ning selle tagajärjeks ongi mikroobi resistentus kõikide beetalaktaamide suhtes (3).

Euroopa Komisjon on loonud Euroopa antimikroobse resistentsuse järelevalvesüsteemi (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS), mille üheks ülesandeks on MRSA esinemissageduse jälgimise koordineerimine,

mikrobioloogiliste meetodite standardiseerimine ja nende kvaliteedi kontroll (4). Eesti valmistub osalema selle programmi töös. Alates 1999. a on Eestis Rootsi Infektsioonhaiguste Kontrolli Instituudi (Swedish Institute of Infectious Disease Control, SIIDC) algatusel käivitatud Balti projekt, mille ülesandeks on jälgida mikroobide, sealhulgas *S. aureus*e resistentsust.

Eesmärk

Uurimuse eesmärgiks oli kindlaks määrata MRSA esinemissagedus Eestis ning selle osakaal erinevates uurimismaterjalides, samuti esinemissageduse erinevus statsionaarselt ja ambulatoorselt ning haigla erinevates osakondades ravitud patsientidel.

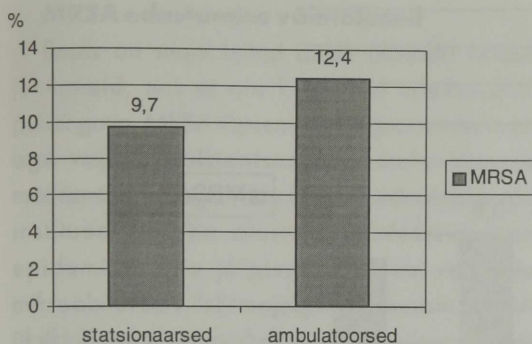
Materjal ja meetodid

MRSA esinemissageduse leidmiseks Eestis kasutati järgmisi materjale:

1) 81 *S. aureus*e tüve, mida oli isoleeritud kuues mikrobioloogialaboris (Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), Riiklik Tervisekaitseinspeksioon, Tallinna Kiirabihaigla, Rakvere Haigla, Pärnu Tervisekaitse ja Võru Haigla) 1999. aasta jooksul patsientide verest ja liikvorist;

2) 992 *S. aureus*e tüve, mida oli isoleeritud nendes laborites 1997. aastal statsionaarselt ja ambulatoorselt ravitud patsientidelt;

3) 732 *S. aureus*e tüve, mida oli isoleeritud TÜK ühendlabori mikrobioloogia osakonnas 1999. aastal erinevatest osakondadest (intensiivravi-, kirurgia-, sisehaigusteosakond, polikliinik) ja uurimismaterjalidest (veri, haavaeritis, silmaeritis, röga, uriin ja



Joonis 1. MRSA % 1997. a statsionaaris ja ambulaatoorselt ravitud haigetel

emakakaelalima).

S. aureus'e identifitseerimiseks kasutati standardseid mikrobioloogilisi meetodeid. Metitsilliin-resistentsust testiti disk-difusiooni või oksatsilliin-skrüüningu agaril.

Tulemused ja arutelu

MRSA esinemissagedus Eestis

Ligikaudu 100 000-st 1999. a jooksul ravitud haigest leiti mikroobe kokku 585 vere- ja liikvorianalüüsist (vt tabel 1). *S. aureus* esines 81 korral (13,8%), neist 9 juhul (11,1%) oli tegemist MRSA tüvega.

MRSA esinemissagedus erinevates riikides kõigub suurtes piirides. EARSS andmetel esineb

MRSA põhjapoolsetes riikides tunduvalt harvemini kui Lõuna-Euroopas (Taani 0%, Island 0%, Holland 1%, Rootsi 1%, Soome 4% ja Itaalia 41%, Portugal 49%, Kreeka 53%) (2).

MRSA esines Eesti piires üksikjuhtudena erineva sagedusega: Tallinnas 5, Tartus 3 ja Rakveres 1 juhtum. Gaynes *et al.* (5) on samuti näidanud, et MRSA esinemissagedus sõltub haigla suuruselt ja osutatava arstiabi keerukusest. Kui alla 200 voodikohaga haiglas oli MRSA sagedus 3,1%, siis üle 500 voodikohaga ülikoolihaiglas 21,6%. See on seletatav suurema riskikontingendi ja mahukama intensiivraviga suurtes õppehaiglates.

MRSA esinemissageduse erinevus ambulaatoorselt ja statsionaarselt ravitud patsientidel

Üldine *S. aureus*'e tüvede metitsilliin-resistentsus 1997. a oli 10,4%. Statsionaarselt ravitud patsientidel esines MRSA 9,7%-l (64 juhtu 661-st) ja ambulaatoorselt ravitud haigetest 12,4%-l (30 juhtu 241-st). Statistiliselt olulist erinevust MRSA esinemissageduses haiglas ja poliklinikus ravitud patsientide vahel ei esinenud (vt joonis 1).

Kogu maailmas on täheldatud tendentsi, kus resistentsusprobleemid, mida varem on peetud haiglaraviga seotuks, muutuvad oluliseks üldpopulatsioonis. Kui MRSA infektsioonid olid varem ainult haiglaraviga seotud, siis nüüd

Tabel 1. *S. aureus*'e ja MRSA isoleerimissagedus verest ja liikvorist erinevates laborites

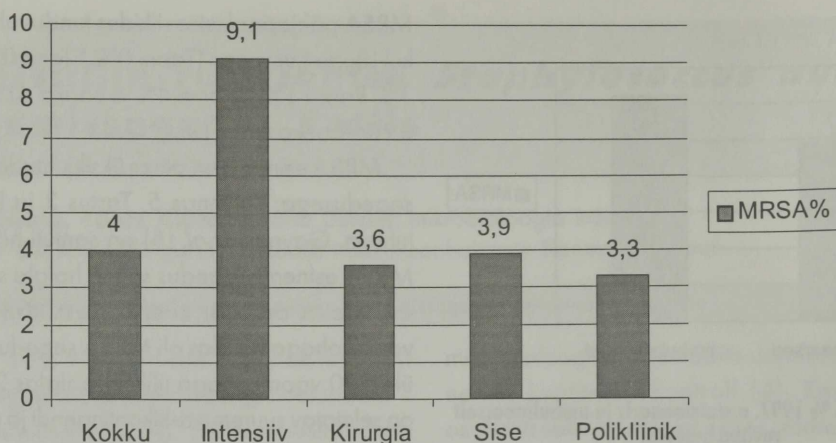
	Tartu	Tallinn I	Tallinn II	Rakvere	Pärnu	Võru	Kokku	
							nr	%
Positiivsed külvid	283	9	263	20	3	7	585	
<i>S. aureus</i> 'e arv	36	0	38	4	1	2	81	13,8
MRSA ¹ arv	3	0	5	1	0	0	9	11,1
Hospitaliseeritud patsientide arv 1999. a	40 960	0	33 126 ²	7 176	13 332	5 422	100 016	

Tallinn I - Riikliku Tervisekaitseinspektiooni mikrobioloogia labor

Tallinn II - Tallinna Kiirabihaigla mikrobioloogia labor

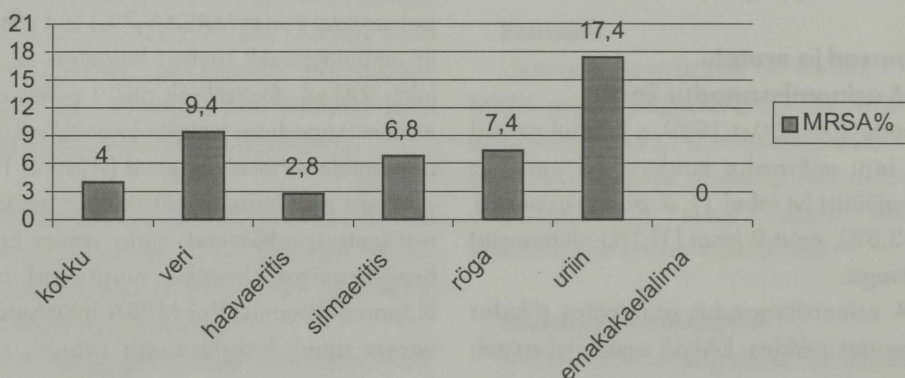
¹ MRSA - metitsilliin-resistentne *S. aureus*

² Tallinna Kiirabihaigla ja Tallinna Lastehaigla



Intensiiv – Intensiivraviosakond, Kirurgia – Kirurgiaosakond, Sise – Sisehaiguste osakond

Joonis 2. MRSA % TÜK ühendlabori andmetel 1999. a



Joonis 3. MRSA % TÜK ühendlabori andmetel 1999. a

moodustab väljaspool haiglat infitseerumine 20–62% juhtumitest (6, 7, 8).

MRSA esinemissagedus erinevates haiglaosakondades

Kõikidest 1999. a TÜK ühendlaboris isoleeritud 732 *S. aureus*-e tüvedest olid 29 (4,0%) metitsilliin-resistentsed (vt joonis 2). MRSA esinemissagedus oli kõige suurem intensiivraviosakondades (9,1%). Kirurgilistes, sisehaiguste ja ambulatoorsetes osakondades oli MRSA tase ühtlane (vastavalt 3,6; 3,9 ja 3,3%), sarnanedes üldtasemega.

Ka teistes Euroopa riikides tehtud uuringutest

selgub, et *S. aureus* ja eriti MRSA on kasvav probleem intensiivraviosakondades, kus selle esinemissagedus ulatub üle 30% (9, 10).

EARSS registreerib MRSA esinemissagedust ainult invasiivsetele protseduuridele järgnevate nakkuste osas (2). Tartus tehtud uuringute andmetel oli selliste infektsioonide korral MRSA sagedus 9,4%, seevastu haavainfektsioonide korral 2,8%, alumiste hingamisteede nakkuslike haigestumiste korral 7,4% ja kuseteede nakkuste korral 17,4% (vt joonis 3).

MRSA edastamise võimalused

Eestis on siiani leitud ainult üksikuid MRSA juhtumeid, mis ei ole kulgenud infektsiooni-puhanguna. MRSA täpsemaks diagnoosimiseks on aga vajalik resistentsusgeeni molekulaarne määramine, millega Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudis on ka alustatud. Infektsioonide epidemioloogia jälgimiseks tuleb võrrelda mikroobitüvede "sõrmejälgede" mustrit. MRSA üksikjuhtumite omavahelise seose esinemise või selle puudumise kindlakstegemiseks on võimalik kasutada molekulaarse tüpiseerimise meetodeid: kromosomaalse DNA elektroforeesi pulssväljas (PFGE), polümeraasi ahelreaktsioonil (PCR) põhinevaid meetodeid ja plasmiidide võrdlemist.

Sellisel tasemel uurimise jaoks tuleks luua spetsiaalne hospitaalinfektsioonide ja mikroobide resistentsusega tegelev referentslabor.

Kokkuvõte

MRSA esinemissagedus Eestis on keskmiselt 10%, mis on rohkem kui Põhja- ja vähem kui Lõuna-Euroopa riikides. Haiglas ja ambulatoorses praktikas on MRSA esinemissagedus praktiliselt võrdne. MRSA infektsiooni risk on kõige suurem intensiivraviosakondades.

Uuringut on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 2429) ja SIIDC. Täname kõiki Balti projektis osalenud laboreid meeldiva koostöö eest.

Kirjandus

1. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infection in ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999;115(3S):34S-41S.
2. Veldhuijzen IK, Bronzwaer SLAM, Degener J, Kool J. European antimicrobial resistance surveillance system: *Staphylococcus aureus* susceptibility test results. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(S1):209-10.
3. Ubukata K, Nonoguchi R, Song MD, Matsushashi M, Konno M. Homology of *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus simulans* to that of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:170-2.
4. Goettsch W, Bronzwaer SLAM, de Neeling AJ, Wale MCJ, Aubry-Damon H, Olsson-Liljequist B, Sprenger MJW, et al. Standardisation and quality assurance for antimicrobial resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* within the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Clin Microbiol Infect* 2000;6:59-63.
5. Gaynes R.P., Culver D.H., Horan T.C. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in United States hospitals. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:452.
6. Embil J., Romotar K, Romance L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tertiary care institutions on the Canadian prairies 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:646.
7. Layton MC, Hierholzer WJ, Petterson JE. The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:12.
8. Lugeon C, Blanc DC, Wenger A. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a low incidence hospital over a four-year period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:260.
9. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1421-28.
10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-44.

Summary

Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Estonia

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important nosocomial pathogen. In co-operation with Swedish Institute of Infectious Disease Control we have started the Baltic Project on antibiotic resistance surveillance in Estonia in 1999. This year we have identified nine out of 81 (11.1%) *S. aureus* isolates from blood and cerebrospinal fluid as MRSA. In Estonia during

1997 there were no differences found in prevalence of MRSA isolated from in- and out-patients. Out of all samples MRSA was most often isolated from intensive care unit patients (9.1%). More sophisticated methods for MRSA diagnosis and epidemiological typing are in progress at Institute of Microbiology, Tartu University.

Tkarki@ut.ee

Maksavähk on Jaapanis sage surma põhjus

Tööstusriikidest on Jaapanis maksavähi levimus suurim. Jaapani Hepatoloogia Seltsi aruandest selgub, et kui praegu sureb aastas 32 000 inimest maksavähki, siis järgneva 10 aasta jooksul võib see arv veelgi suureneeda.

Primaarne maksavähk (hepatotsellulaarne kartsinoom) on peaaegu alati B- või C-hepatiidist või ka alkoholismist tingitud pikaaegse kahjustuse tagajärg ja see moodustab 95% kõigist maksavähijuhitudest Jaapanis. Lääneriikides on selle vähi osakaal teistega võrreldes suhteliselt väike. Hepatoloogia seltsi aruande alusel tekib Jaapanis 90%-l juhtudest maksavähk kas B- või C-hepatiidi viirusnakkuse tagajärjel. Maksavähki haigestumise oht on suurem meestel: 1993. aastal diagnoositi maksavähki 23 931 mehel ja 8957 naisel. Vähist tingitud suremuse põhjustest on

maksavähk meestel teisel, naistel neljandal kohal. Osaka Vähi ja Kardiovaskulaarsete Haiguste Meditsiinikeskuse uurimusest selgub, et haigestumus maksavähki on suurem aastatel 1931–1935 sündinutel, eriti meestel. Jaapanis kuritarvitati narkootilisi ravimeid, samuti amfetamiini just pärast Teist maailmasõda. 30ndatel sündinute põlvkond oli siis 20-aastane ja tõenäosus kasutada narkootikume ning seega ka nakatuda C-viirus-hepatiiti oli suur. Dr Tsukuma arvates võis viirus levida narkomaanidelt üldpopulatsioonile meditsiiniliste protseduuride ning verepankade kaudu. Maksavähi kujunemine pärast nakatumist hepatiiti võtab tavaliselt aega ligikaudu 30 aastat. Maksavähijuhitudete arv hakkas kasvama 1975. aastal, 1990. ja 1993. aastal on jäänud samale tasemele.

BMJ 1999;318:1510

Esilekerkivad infektsioonid

Marika Mikelsaar – Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut

mikroorganismid, virulentsusfaktorid, infektsioonhaigus, geneetilised markerid, mikrobioloogiline diagnostika

1997. a valiti maailma tervisepäeva juhtteemaks "Esilekerkivad infektsioonid". Peeti vajalikuks teadvustada inimkonnale, et infektsioonhaigused on ikka veel meiega ning seetõttu on vaja tõhustada nende profülaktikat, diagnostikat ja ravi.

1. Infektsioonhaiguste leviku hetkeseis

Vaieldamatult on kahe eelmise sajandi teadussaavutused – aseptika, vaksineerimine ja antibiootikumravi – päästnud miljoneid inimesi surmast. Jagu on saadud sellistest ohtlikest haigustest nagu rüüged, poliomüeliit ja difteeria, lasteinfektsioonidest on peatatud mumps, punetiste ning leetrite levik. Ometi sureb ka tänapäeval maailmas mitmesugustesse infektsioonidesse ikka niisama palju inimesi kui 10 aastat tagasi, kusjuures esikohal on suremus tuberkuloosi (1).

Seni tuntud infektsioonidest on arenenud majandusega maades, sh ka Eestis, valdavad ülemiste hingamisteede infektsioonid ja gripp (2), mis on eriti ohtlikud väikelastele ning vanuritele. Samas on sagenenud isegi arenenud meditsiiniga maades mõned senini kontrolli all olnud haigused: New Yorgis tekkis aastatel 1988–1992 tuberkuloosipuhang (170 juhtu 100 000 inimese kohta), kusjuures sageli leiti multiresistentne bakter (3).

Uute omadustega haigustekitajate esilekerkimine on kujunenud üldhaiglates oluliseks probleemiks. Viimastel aastatel on levinud antibiootikumide suhtes resistentsed bakterid, nagu vankomütsiiniresistentsed enterokokid (VRE), metitsilliiniresistentsed stafülokokid (MRSA) ja tsefalosporiinide suhtes resistentsed enterobakterid (ESBL, *extended spectrum betalactamases*). Just uute omaduste ilmnemise tõttu põhjustavad

epidermaalsed stafülokokid raskeid septilisi seisundeid intravaskulaarsete kateetritega patsientidel.

Viimase 20 aasta jooksul on kindlaks tehtud ligi 30 uut infektsioonhaigust, mille tekitajad kuuluvad bakterite, riketsiate või viiruste hulka ja millest mitmed, näiteks AIDS, on saavutanud kontinentaalse leviku (vt tabel 1).

Suure tõenäosusega võivad ka Eesti puugid lähitulevikus osutada erlihhiate (riketsiad) kandjateks, nagu seda on leitud Skandinaavias (4). Samuti võivad probleemiks muutuda näriliste hantaviirused, mis Euroopas tekitavad neerusündroomiga hemorraagilist palavikku, kuid Lõuna-Ameerikas põhjustavad nüüd inimeselt inimesele kanduvat hantaviiruspneumooniat (5). Mitmete sise-, kirurgiliste ja närvihaiguste patogeneesis on näidatud mikroobide osalust. Otsitakse poolt- ja vastuargumente *Chlamydia pneumoniae* rollile südamehaiguste epidemioloogias (6, 7), herpes-grupi viiruste (HHV-6-8) osale kasvaja ja *sclerosis multiplex*'i tekkes (8). Borna-viiruste persisteerivat infektsiooni seostatakse psüühiliste haiguste (maniakaal-depressiivne psühhooos ja parkinsonism) patogeneesiga (9), kuid kindlasti seisavad täpsemad uuringud veel ees. Creutzfeldti-Jakobi haiguse mõistatus lahendati prionide leiuga (10), kuigi senini puudub täpne teave vektorite kohta.

Eespool toodud haiguste mikrobioloogiline diagnostika (vt tabel 1) on enamasti jõukohane vaid kõrgtasemel referentslaboratooriumidele. Laialdasem praktiline rakendus saabub ilmselt alles siis, kui uued teadmised infektsioonhaiguste patogeneesist on süstematiseeritud ja välja arendatud analüütilised tehnikad.

2. Infektsiooniteooria geneetilised alused

Infektsioon e nakkus on selline bioloogiline protsess, mis tekib organismis vastusena sinna juhuslikult sattunud mikroorganismidele. Triaad mikroorganism – ülekandete – vastuvõtlik inimene on klassikaline arusaam infektsioonitekke primaarsetest põhjustest. Teatavasti võib organismi esimesel kokkupuutel mikroobidega välja kujuneda kaks erinevat protsessi: kas püsiv kolonisatsioon mikroobidega (normaalne mikrofloora) või infektsioonhaigus.

Uudne arusaam põhineb teadmistel, et 1) mikroorganismi ja makroorganismi geneetilise informatsiooni mitmekesisus määrab igas

infektsioonistaadiumis toime iseloomu ja ulatuse ning 2) mikroobide võime toimida patogeena peremehe vastu sõltub signaalidest, mis nad saavad väliskeskkonnast, sh inimeselt. See kaasab infektsiooniprotsessi patsiendi riskifaktorid (vt joonis).

Need põhimõtted võimaldavad selgitada, miks mõni kokkupuude mikroobidega kujuneb infektsioonhaiguseks, sh epideemiaks, teine aga piirdub sporaadiliste juhtudega; missugused faktorid on seotud normaalse mikrofloora kujunemisega ja missugused faktorid mõjustavad mikrofloorast lähtuvate oportunistlike infektsioonide teket.

Tabel 1. Mõned viimase 20 aastaga kindlaks tehtud uued infektsioonitekitajad

Mikroorganism / avastamise aasta	Reservuaar ja vektor	Levikuala	Haigus / sündroom	Mikrobiol. diagnostika	Empiiriline antimikroobne ravi
Chlamydia pneumoniae, 1983	Inimene - piiskinfektsioon	Globaalne	Pneumoonia, ateroskleroos?	IFA, koekultuur, PCR	Makroliidid, tetratsükliinid, F-kinoloonid
Ehrlichia phagocytophila, E. canis, E. sennetsu, 1987-91	Närilised, koerad, sõralised - puugid, Kalad - alimentaarne	USA, Euroopa, Jaapan	Palavik, lööve (11-33%), lümfadenopaatia, septiline šokk 3%	IFA, koekultuur, seroloogia, PCR	Tetratsükliinid (kloramfenikool)
Herpes simplex'i viirus (HSV 6-8), 1986-1996	Inimene - otsene kontakt	Globaalne	Kasvajad?, Sclerosis multiplex?	IFA, koekultuur, seroloogia, PCR	Atsüklovir, gantsüklovir
Hanta-viirused, 1993	Närilised - ekskrementid - inimene - piiskinfektsioon	Lõuna-Ameerika, Euroopa	Pneumoonia	Seroloogia, PCR	???
Borna-viirused, 1994	Hobused, kassid, inimesed? - piiskinfektsioon?	Saksamaa, Inglismaa	Maniakaal-depressiivne sündroom?, parkinsonism?		Amantadiin (rimantadiin)
Prioonid, 1995	Veised, lambad? - alimentaarne 90%, iatrogeenne <1%, pärilik 10%	Globaalne	Creutzfeldti-Jakobi haigus	Neuromorfoloogia postmortem	???

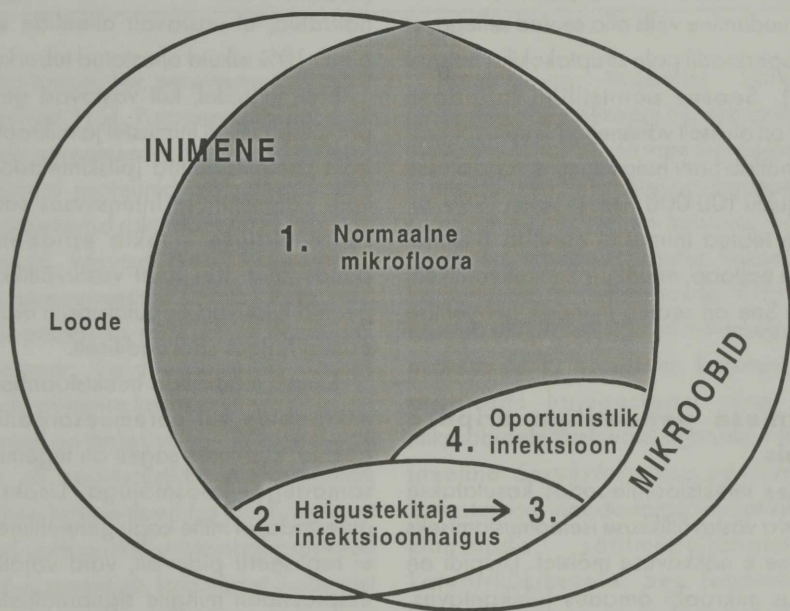
IFA – immunofluorestsentsanalüüs; PCR – polümeraasi ahelreaktsioon

3. Mikroobide ja organismi pooled infektsioonhaiguse teket moduleerivad geneetilised faktorid

3.1. Mikroobide geneetilised iseärasused

Infektsioonhaigust kutsuvad esile patogeensed mikroobid, mille patogeensus e virulentsus varieerub. Virulentsus on konkreetse mikroobitüve võime asustada inimest, paljuneda temas ja kahjustada teda kas lokaalselt või süsteemselt, levides kudedes või levitades toksiine. Tänapäeval teatakse, et ühte ja samasse liiki kuuluvad mikroobid võivad omavahel erineda mõnede lisageenide poolest, mis muudavad neid virulentsemateks kui teisi.

Näiteks *Streptococcus pyogenes* on seotud erinevate infektsioonide spektriga. *S. pyogenes* on hemolüütiline streptokokk, mis teatavasti põhjustab mitmesuguseid püogeenseid infektsioone nahal ja haavades, kutsudes esile impetiigot, erüsipelast, farüngiiti, sarlakeid ning ta omab tähtsust reuma ja nefriidi patogeneesis. Inglismaa tabloid-ajakirjandus nimetas selle mikroobi "lihaseöja bakteriks", et tähelepanu tõmmata kiire kuluga nekrotiseerivale fastsiidile, mille esinemissagedus hakkas suurenema 1980. aastatel Kanadas, USA-s ja ka Euroopas (1/100 000 versus 10–20 / 100 000). Püogeensetel streptokokkidel on rida virulentsusfaktoreid (M-proteiinid, hemolüsiinid, streptokinaas, hüaluronidaas, püro- ja



Joonis. Inimese ja mikroorganismide interaktsioonis osalevad faktorid

1. Geneetiline info määrab mikroobi adhesiinide ja inimese retseptorite vastavuse normaalse mikrofloora kujunemisel.
2. Mikroobi geneetilised virulentsusmarkerid määravad haiguse korral agressiooni tüübi
← vajalik geeni ekspressioon ← oleneb mikroobi poolt vastuvõetud väliskeskkonna (peremehe) signaalidest.
3. Inimese geenid määravad vastuvõtlikkuse haiguse tekkeks.
4. Oportunistlik infektsioon: välissignaalid (keskkonnast, riskifaktoritega patsiendilt) soodustavad nii normaalse mikrofloora mikroobide virulentsusgeenide kui patsiendi vastuvõtlikkust määravate geenide ekspressiooni.

erütrogeensed eksotoksiinid, superantigeenid), kuid *S. pyogenes*'e üksikuid tüvesid iseloomustab suur variatsioon nende faktorite esinemise osas. Kui M1-, M3- ja M5-proteiinid iseloomustavad eriti toksilisi *S. pyogenes*'e tüvesid, siis mõned erilised kloonid M1 hulgast, mis kannavad geenide *speA*, *eml*, *speB* ja ska ühesuguseid allele, levisid hiljuti üle maailma ja põhjustasid raske kuluga või toksilise šoki sündroomiga sarnanevaid haigusi (11).

Miks haigestuvad raskesse invasiivsesse haigusesse vaid üksikud inimesed? Teise olulise faktorina tuleb arvestada patsientide erinevat vastuvõtlikkust infektsioonile. *Streptococcus pyogenes*'e rasked infektsioonid tekivad neil isikutel, kel puuduvad antikehad M1-proteiini ja erütrogeensete toksiinide (*speA-C*) vastu. Antikehade puudumine võib olla seotud sellega, et varasemal eluperioodil pole streptokokilisi haigusi põetud (12). Seoses penitsilliini laialdase kasutamisega on oluliselt vähenenud streptokokkide ringlus, seda näitab harv haigestumine sarlakitesse lapseas (40 juhtu 100 000 inimese kohta 1999. a). Teistpidi võib teatud inimestel esineda B-lümfotsüütide eriline epitoop, mistõttu vastavaid antikehi ei tekigi (11). See on seotud inimeste geneetilise eripäraga.

3.2. Inimese geneetiline eripära infektsioonis

Klassikalises infektsiooniteoorias kasutatakse inimeste erineva vastuvõtlikkuse iseloomustamiseks kontagioossuse e nakkavuse mõistet. Ühtpidi on kontagioossus mikroobi omadus (ülekantavus, nakkavus), teistpidi oleneb see makroorganismi kaitsefaktorite tugevusest (nakkuvus). On kindlaks tehtud, et inimeste erineva vastuvõtlikkuse määravad põhiliselt indiviidi enda geneetilised markerid.

Näiteks varem peeti polioviirust vähese kontagioossusega viiruseks. Uuringud näitasid, et poliomieliidipuhangu korral tekib vaid 0,1–2%-l haigestunuist raskekujuline lõtv parees ning 5%-l inimestest kujuneb palaviku ja oksendamisega kulgev ülemiste hingamisteede katarr. Samasuguse

jaotumuse alusel kirjeldati nakkuvust ka mitmetesse teistesse infektsioonidesse (nt süvamükoosidesse). Seevastu koolera suhtes oli ammu teada, et epideemia lakkab, kui 30% elanikkonnast on koolera läbi põdenud. Seega pole 2/3-le inimestest koolera nakkav, seda seostati kooleratekitaja keskmise kontagioossusega.

Tänapäeval tuntakse mitmeid genee, mis määravad erinevate inimeste erineva nakkuvuse erinevatele infektsioonidele. Näiteks A- või B-veregrupi ning HLA klass II DRB1*1301 alleeli olemasolu osal nii Euroopa kui Aafrika elanikel tingib nende disponeerituse raskekujulise süvamükoosi tekkele (13). Tuberkuloosi haigestumine on seotud NRAMP1-geeniga, mille polümorfismi on uuritud Lääne-Aafrikas ja näidatud, et vastavalt alleelide sagedusele on ainult 10% isikuid ohustatud tuberkuloosist (14).

Neil juhtudel, kui vastavad geenid esinevad praktiliselt kõigil inimestel ja mikroobi ülekandeteel pole komplitseeritud (piiskinfektsioon, joogivesi), võib haigestumise intensiivsus saavutada väga suure ulatuse – tekib epideemia või isegi pandeemia. Kui suurt vastuvõtlikkust määravad geenid leiduvad populatsiooni üksikutel isenditel, esineb haigus sporaadiliselt.

Seega määravad infektsioonhaiguse tekke nii mikroobide kui peremeesorganismi teatavad geenid, kusjuures sageli on tegemist mitme geeni samaaegse koosmõjuga. Lisaks sellele tuleb arvestada, et mitte kogu geneetiline informatsioon ei realiseeru pidevalt, vaid vajalik on geenide ekspressioon mingite signaalainete (proteiinide) mõjul.

3.3. Virulentsus, kontagioossus ja väliskeskkonna signaalid

Arvatakse, et mikroobide haigust tekitavate omaduste, virulentsuse suurenemine on esile kutsutud nii geneetilise info rekombineerimise kui mikroobiväliste signaalidega. Signaale vastuvõtivate sensorite, meeleelundite analoogide abil võtab mikroob vastu oma omaduste muutmiseks (geenide ekspressiooniks) vajalikke

Tabel 2. *Helicobacter pylori* tüvede virulentsusfaktorid ja nende geenid

Jrk	Virulentsus-faktorid	Krooniline gastriit	Peptiline haavand	Geeni ekspressioon / signaalid
1	Pili	+	+	Ajuti/?
2	Adhesiinid Lewise antigeenile/ laminiinile	+	+	Ajuti/?
3	Hemaglutiniin	?	+	Ajuti/?
4	Ureaas	+ / ureA	+ / ureA	Pidevalt
5	Mutsinaas	+	+	Ajuti/mutsiin
6	Lipopolüsahhariid	+	+	Pidevalt
7	Fosfolipaas A	(+) plc	+ plc	Pidevalt?
8	Vakuoliseeriv tsütotoksiin A	- / vacA s2/m2 + / vacA s1/m1	vacA s1/m2	Ajuti / nikotiin? NaCl? nitraadid? alkohol?
9	CagA-proteiin	- / + cagA	+ / cagA	Ajuti/ nikotiin? NaCl? nitraadid? alkohol?
10	Ice-proteiinid	- / + iceA2	+ ice A1	Ajuti?

signaale teistelt mikroobidelt, peremeesorganismilt või väliskeskkonnast (15). Patogeenid võivad nii tihedalt seostuda peremeesorganismi rakkudega, et nende sisestatud proteiinid mõjustavad raku tsütoskeletti, soodustavad rakureseptorite teket või ekspressiooni ja võivad isegi kiirendada apoptoosi e programmeeritud surma teket raku. Seega ei väldi patogeen mitte ainult organismi kaitsemehhanisme, vaid võib neid ümber häälestada enda püsimise kasuks.

See mehhanism on ilmselt väga oluline paljude infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide tekkes. Oma dissertatsioonis näitas Siiri Kõljalg, et terved inimesed pole praktiliselt kunagi asustatud *Acinetobacter baumannii* ga, kuid pärast 3-päevast intensiivravi on haigete nahk, hingamisteed ja haavad koloniseeritud nende mikroobidega. Osa haigeid jääb vaid koloniseerituks, teistel tekib kopsupõletik või letaalse lõppega sepsis. Nahka ja limaskesti koloniseerivatel atsineetobakteritel on kinnitumiseks karvakesed, kuid verest isoleerituil need puuduvad. Kahjuks ei tunne me praegu veel neid signaale, mida mikroob saab haigelt, et moodustada fimbriaid kolonisatsiooniks ja kaotada need siis, kui ta oma invasiinide tõttu on juba jõudnud vereringesse ja püüab laialt levida (16).

Ilmselt on tegemist haige inimese ainevahetusspetsiifikaga: hüperkapnia, suurenenud oksüdantsus, muutused vere happe-leelistasakaalus jt. Infektsioniteooria järgi on organismi riskitegurid sugu, immuunsüsteemi seisund, hormonaalsed muutused, rasedus, diabeet, vanus ja kahjulikud harjumused, nt suitsetamine. Osa riskitegureid seostub raviprotsessiga, nt mitmesuguste koesiseste proteeside ja kateetrite kasutamine muudab organismi homeostaasi ning võib saata mikroobidele vastavaid signaale. Näiteks hakkab tavaline *Staphylococcus epidermidis* loksutil kasvatamisel moodustama limajat kihnu, mille abil kinnistuda söötmepuljongisse viidud kateetritükikesele. See fenomen sarnaneb kinnistumisega veresoonde asetatud kateetritele, kus mikroob ärauhumise vältimiseks peab sisse lülitama lima tekitamiseks vajaliku geeni.

4. Uudse infektsioniteooria rakendus *Helicobacter pylori* infektsioonide patogeneesi selgitamisel

Eespool toodud põhimõtete abil on seletatav selline vastuoluline nähtus, et Eestis on ligi 80% elanikkonnast koloniseeritud *Helicobacter pylori* ga, kuid kliiniliselt väljendunud

haigussündroome (krooniline gastriit, peptiline haavand, maovähk) tekib vaid vähestel. See fakt seadis paljudeks aastateks kahtluse alla *H. pylori* kui maohaiguste primaarse põhjuse. Nüüd on mikroobi genoomis leitud rida geene (virulentsusmarkerid), mis on olemas toksilistel *H. pylori* tüvedel (17). Niisugused *H. pylori* tüved tekitavad epiteelirakke kahjustavaid aineid (toksiine, proteiine). Teised tüved aga toksilisi proteiine ei tekita vastavate geenide puudumise või mitteekspressioonise tõttu (vt tabel 2).

Limakesta epiteelile kinnistumiseks (adhesiooniks) vajalike *H. pylori* faktorite (nr 1–3) geenid ekspresseeruvad vastavalt mikroobi ja keskkonna sobivusele. Ureaas (nr 4) loob helikobakteritele happelises maos kolonisatsiooniks vajaliku neutraalse keskkonna ja kuulub intermediaarse ainevahetuse geenide hulka. Mutsinaasi (nr 5) kui indutseeritava geeni ekspressiooniks on vajalik mutsiini olemasolu. Toksiiline lipopolüsahhariid (nr 6) on struktuurne geen, mis on iseloomulik kõigile gramnegatiivsetele bakteritele. Epiteelirakkude kahjustust põhjustavad virulentsusfaktorid ja nende geenid (*vacA*, *cagA*) on erinevad neil helikobakteritel (17, 18), mida leitakse kroonilise gastriidi, atroofiale viiva gastriidi või peptilise haavandi korral (nr 7–10), kusjuures *vacA* s1 kombinatsiooni m1 või m2-ga peetakse enam virulentseks kui s2m2 kombinatsiooni. Mitmed signaalid aga määravad selle, kas need geenid ekspresseeruvad või mitte (vt tabel 2).

Näiteks liigne soolatarvitamine, suitsetamine, nitraatiderohke toit, vitamiinide puudumine, alkohol – kõik need faktorid võivad olla signaalideks, mille toimel *H. pylori* virulentsusgeenidega tüvedel ekspresseeruvad need geenid, mille produktid põhjustavad haavandi või kartsinoomi teket. Seevastu antioksidantsed A-, C- ja E-vitamiinid võivad vastavaid protsesse pidurdada. Hiljuti leidsime koostöös Biokeemia Instituudiga mõned laktobatsillide tüved, millel on tugev antioksidantne aktiivsus ja mida saaks tulevikus rakendada probiootikumidena.

Seega tuleks teadusuuringutes püüda leida neid signaale, mis määravad erinevate geenide ekspressiooni. Head võimalused avanevad tõenäoliselt seoses proteoomika arenguga. Proteoomi (proteiin + genoom) uurimisel saab kahe-suunalise elektroforeesiga kindlaks teha need proteiinid, mis vastava geeni ja signaali olemasolul tekivad ning peremehe rakkudele toimida võivad. Siis on võimalik katseklaasis uurida mitmete signaalide tõelist mõju geeniekspressioonile.

H. pylori tüvedel on täheldatud üle maailma eriti ulatuslikku geneetilist varieeruvust. USA-st ja Euroopast isoleeritud *H. pylori* tüvede oluliseks virulentsusmarkeriks atroofilise gastriidi kujunemisel on *CagA*-proteiin. Eestis on Maaroos kaasautoritega leidnud atroofilise gastriidi korral just *CagA*-vastaseid antikehi (19). Aasias seevastu on 100% *H. pylori* tüvedest *cagA*-geenide kandjaks, kuid atroofilist gastriiti ei teki sugugi kõigil nakatunuil. Seetõttu puudub selge arusaam, missugune marker ikkagi mingis maailma piirkonnas määrab *H. pylori* võime tekitada raskekujulisi infektsioone. Järelikult tuleb ka *H. pylori* infektsioonide puhul teise komponendina arvesse inimeste geneetiline erinevus.

Sillakivil kaasautoritega (20) on õnnestunud näidata, et peale geograafilise eripära eksisteerib ka etniline divergents: *H. pylori* eestlastelt ja venelastelt isoleeritud mikroobitüved erinesid *vacA*-geeni (tsütotoksiini teket määrav geen) alatüüpide poolest: eestlastel prevaleeris s1m1-alatüüp, kuid venelastel esinesid s1m1- ja s1m2-alatüüp ühesuguse sagedusega. Ilmselt valivad erineva geneetilise informatsiooniga isikud laialdasest mikroobide kogumist, mis neid ümbritseb, välja oma retseptoritele sobivad *H. pylori* tüved või valivad mikroobid oma subjekti. Etnilisest eripärast on räägitud seoses rassiliste erinevustega (21), meie uurimus näitab erinevuste võimalikkust ka etnose sees. Selliste tüvede olemasolu näitab, et eri rahvaste jaoks on vajalikud erinevad *H. pylori* vaktsiinid.

5. Kuidas uued põhimõtted mõjutavad infektsioonhaiguste diagnostikat, profülaktikat ja ravi?

5.1 Mikrobioloogiline diagnostika

Kahjuks pole mikroobide virulentsusfaktorite geneetiliste markerite määramine diagnostilistel eesmärkidel senini veel kasutusel. Samuti puuduvad otsesed võimalused inimese geneetiliselt erineva vastuvõtlikkuse kindlakstegemiseks. Kogu maailmas takerdub selline diagnostika pigem organisatsioonilistesse kui teoreetilistesse raskustesse. Tartu Ülikooli infektsioonhaiguste diagnostika laboris, kus tegeletakse ka mikroobide geenidiagnostikaga, plaanitakse alustada intensiivset tööd sel sügisel. Võimalus määrata, kas kroonilise gastriidiga korral esineb inimesel virulentne mikroobitüvi, peab abistama arsti õige ravi valikul. Edasi tuleks molekulaarsed meetodid rakendada kliinilise mikrobioloogia labori igapäevatöösse ja valida optimaalsed diagnostikameetodid (22).

5.2 Profülaktika

Infektsioonide profülaktika põhineb ühtpidi arsti teadmistel vaktsineerimisvõimalustest ja nende teadmiste rakendamisel, teistpidi tervisekaitse efektiivsusel. Informeerimine infektsioonide ja antibiootikum-resistentsete mikroobide levikust on üks efektiivse profülaktika eeldusi. Seda funktsiooni täidavad Maailma Tervishoiuorganisatsioon (WHO), tervisekaitsetalitused, rahvuslikud infektsiooni-kontrolliinstituudid ja referentslaborid. Eestil on selles osas ees veel pikk arengutee, et lülituda usaldusväärsete andmetega ühtsesse infosüsteemi. Ilmselt areneb koos infotehnoloogiaga ka teavitamissüsteem, jõudes Interneti vahendusel iga arsti, tervisekaitsetöötaja ja inimeseni. Vajalik on muuta oma harjumusi: nagu me praegu kuulame ilmateadet, peaksid meedikud tundma huvi ohtlike nakkushaiguste leviku kohta maailmas.

Hästi korraldatud ja teoreetiliselt põhjendatud profülaktikaga on võimalik vähendada infektsioonide tekkeohtu ja vältida infektsioonipuhangu arengut epideemiaks. Kui paar

aastat tagasi levis Hongkongis lindude gripp (H5N1), millesse haigestusid ka inimesed ning 17 haigestunust suri 6, siis oli ainsaks efektiivseks abinõuks likvideerida haiguskolle, s.t hävitada selle piirkonna kanad.

Tulevikus on perearstil register selle kohta, missugusele infektsioonile on patsient vastuvõtlik. See võimaldab kasutusele võtta konkreetsele inimesele vajalikke meetmeid epideemiaohu korral. Kui perearst teab, keda tuleb vaktsineerida, säästetakse materjali ja tööjõudu ning pakutakse inimestele kindlamat kaitset. Loodetakse, et tulevikus vaktsineeritakse erinevaid eagruppe vähemalt 50 erineva vaktsiiniga. Plaaniline vaktsineerimine peab algama lapseas, jätkuma seksuaalse küpsuse saavutamisel ja indiviidi vananemisel olenevalt erinevatele eagruppidele spetsiifilistest infektsioonidest, lisavaktsineerimine on vajalik ootamatute epideemiatega korral (24). Näiteks last tuleks vaktsineerida lasteinfektsioonide, noorukit gonorröa ja klamüdioosi, vanainimest krupoosse ja nosokomiaalse pneumoonia vastu. Kinnitust pole leidnud, et vaktsineerimine võiks põhjustada allergiat, sest nagunii kanname me endaga kaasas tuhandeid erinevaid liike mikroorganisme.

Tulevikus võib infektsiooni suhtes rohkem ohustatud kontingendi mittespetsiifilist resistentsust suurendada geeniteraapiaga. On ennustatud, et geeniteraapia toob uuel aastatuhandel kaasa meditsiinirevolutsiooni. Infektsioonhaiguste geeniteraapia korral inhibeeritakse geeniekspressioon või geeniproduktide funktsioon nii, et vältida tekitaja replikatsiooni. Geneetilised vaktsiinid või patogeenispetiifilised lümfotsüüdid võimaldavad immunoterapeutilist geeniteraapiat. Geeniteraapiaga saab suurendada ka organismi mittespetsiifiliste faktorite kaitsetoimet, nagu intensiivistada interferoonide või hiljuti avastatud leukotsüütide antimikroobsete faktorite - defensiinide teket (25).

Perspektiivne näib olevat ka resistentsuse saavutamine makro- ja mikroelementide, näiteks Fe, Ca ja vitamiinide rakusiseste kontsentratsioonide muutmise abil. Need ained sekkuvad mikroobide

ainevahetusse, kiirendades või pärssides nende patogeensust.

5.3 Ravi

Infektsioonide ravi on tänini asendamatud antibiootikumid, järgnevad raviseerumid ja bakteriofaagid.

Antibiootikumide kuldne ajastu on lõppemas. Siiski on tulevikus oodata uute antibiootikumide sünteesi, mis toimivad mikroobiraku komponentide biosünteesi erinevatele molekulaarsetele mehhanismidele. Võidakse luua hoopis uusi antibiootikumiklasse, mille toimet ei pidurda seni tuntud resistentsusmehhanismid.

Iga antimikroobse preparaadi pikaajaline meditsiiniline efektiivsus sõltub aga eeskätt efektiivselt kontrollist nende kasutamise üle. Eeldame, et tulevikus on meditsiinis selgepiiriline antibiootikumpoliitika, mis hoiab mikroobide ravimresistentsuse oma kontrolli all. Et sellised meetmed efektiivselt toimivad, tõestab mitmete haiglate kogemus, sh Mustamäe haigla (26).

21. sajandil suureneb ilmselt oluliselt ka raviseerumite ja bakteriofaagide kasutamine. Endisaegse seerumteraapia võimalikku toksilist efekti välditakse monoklonaalsete antikehade baasil valminud raviseerumitega, mis on väga spetsiifilised konkreetse haigustekitaja suhtes ja mille farmakokineetika on tänapäeval hästi kontrollitav (27). Nende kasutamist piirab hetkel kõrge hind, efekti puudumine segainfektsioonide korral ja mis kõige olulisem – sageli saadakse täpne mikrobioloogiline diagnoos aegamööda. Selle diagnoosi olemasolu on raviseerumi kasutamiseks aga hädavajalik. Uued molekulaarsed diagnostikameetodid aitavad ilmselt korvata seda puudust.

6. Geneetika, normaalne mikrofloora ja riskitegurid

Organismi normaalse mikrofloora moodustumine algab vastsündinueas, õigemini lootekestade purunemisel, ema sünnitusteede, perineuminaha ja soolemikroobide osalusel ning

sellele lisandub sünnitusmaja rikas mikroobikoosus (28). Inimese normaalne mikrofloora koosneb enamasti sellistest mikroobiliikidest, mis on kohastunud sümbioosiks omavahel ja peremeesorganismiga. Niisuguste mikroobide hulk ületab kümme korda meie keharakkude arvu, ometi pole adaptatiivne evolutsioon miljonite aastate vältel liikunud mõnes teises suunas. Ilmselt on selline koosus kasulik mõlemale osapoolale.

Geneetiline komponent on individuaalse mikrofloora kujunemises väga oluline, piltlikult öeldes valib vastsündinu mikroobimaailma paljususest endale sobivad kaaslased, millest osa jääb teda saatma terve elu jooksul. Seda tõestavad tervete inimeste pikaajalise jälgimise tulemused ja ühemunarakuliste kaksikute mikrofloora sarnasus (29). Etnilised erinevused eestlaste ja rootslaste mikroflooras näitavad, et Eesti ja Rootsi väikelaste seedetraktis elutsevad erinevad laktobatsillide liigid (30, 31). See fakt tõestab, et eri rahvaste jaoks on vajalikud erinevad probiootikumid.

Normaalse mikrofloora asukad elavad küll meie arvel, kuid on tugevaks kaitseks haigustekitajate eest ja osalevad mitmetes terviseparameetrites. Nende säilitamine ja kaitse on iga arsti esmane ülesanne. Seega peaks meedikute postulaat olema järgmine: ei iga päev tarvitavatele antimikroobsetele seepidele, higinäärmete funktsiooni väljalülitavatele desodorantidele, kaariesevastastele hambapastadele ja närimiskummidele. Kõik, mis muudab mikrofloora tasakaalu, on varem või hiljem kahjulik, avaldades kas seeninfektsioonides, allergia kujunemises või sagenevas peridontoosis kaariesevabade hammaste korral.

Niisiis seisame huvitava ajastu alguses, mis pakub medikutele edaspidi palju uusi võimalusi inimese tervise kaitseks mikroobide eest.

Kirjandus

1. World Health Organization. Tuberculosis – a global emergency. WHO report on the TB epidemic. Geneva: The Organization; 1994.
2. Nakkus- ja parasiithaigused Eestis (statistikaandmed). Tervisekaitseinspeksioon. Tallinn; 1999.
3. Hayward AC, Coker RJ. Could a tuberculosis epidemic occur in London as it did in New York? *Emerg Infect Dis* 2000;1:12–5.
4. Walker DH, Dumler JS. Emergence of the ehrlichioses as human health problems. *Emerg Infect Dis* 1996;1:18–27.
5. Espinoza R, Vial P, Noriega LM, Johnson A, Nichol ST, Rollin PE, Wells R, Zaki S, Reynolds E, Ksiazek TG. Hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean patient with recent travel in Bolivia. *Emerg Infect Dis* 1998;1:93–5.
6. Saikku P, Mattila K, Nieminen RS, Mäkelä PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983–6.
7. Ewald PW, Cochran GM. *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease: an evolutionary perspective on infectious causation and antibiotic treatment. *J Infect Dis* 2000;181: S394–401.
8. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clin Microb Rev* 1997;3:521–67.
9. Bode L, Dietrich DE, Stoyloff R, Emrich HM, Ludwig H. Amantadine and human Borna disease virus in vitro in an infected patient with bipolar depression. *Lancet* 1997;349:178–9.
10. DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases. *Am J Pathol* 1995;146:785–811.
11. Musser JM, Kapur V, Szeto J, Pan X, Swanson DS, Martin DR. Genetic diversity and relationships among *Streptococcus pyogenes* strains expressing serotype M1 protein: recent intercontinental spread of a subclone causing episodes of invasive disease. *Infect Immun* 1995;3:994–1003.
12. Basma H, Norrby-Teglund A, Guedez Y, McGeer A, Low DE, El-Ahmedy O, Schwartz B, Kotb M. Risk factors in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections: role of protective humoral immunity. *Infect Immun* 1999;4:1871–7.
13. Louie L, Ng S, Hajjeh R, Johnson R, Vugia D, Werner B, Talbot R, Klitz W. Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis* 1999;5:672–9.
14. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KJ, Whittle HC, Hill AVS. Variation in the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998;338:640–4.
15. Losick R, Kaiser D. Why and how bacteria communicate. *Sci Am* 1997;276:68–73.
16. Kõljalg S, Sults I, Raukas E, Truu J, Ustav M, Mikelsaar M. Distribution of *Acinetobacter baumannii* in a neurointensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1999;31:145–50.
17. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92–9.
18. Lõivukene K, Kolk H, Maaroos H-I, Aro H, Ustav M, Mikelsaar M. Metronidazole and Claritromycin susceptibility and the subtypes of vacA of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2000;32:59–62.
19. Maaroos H-I, Kekki M, Villako K, Sipponen P, Tamm A, Sadinemi L. The occurrence and extent of *Helicobacter pylori* colonization and antral and body gastritis profiles in an Estonian population sample. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1010–7.
20. Sillakivi T, Aro H, Ustav M, Peetsalu A, Mikelsaar M. Geographic and ethnic differences in genotypes of *Helicobacter pylori* among Estonian and Russian patients with perforated peptic ulcer, living in Southern Estonia (trükkimisel).
21. Campbell S, Fraser A, Holliss B, Schmid J, O'Toole PW. Evidence for ethnic tropism of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1997;9:3708–12.
22. Kliinilise mikrobioloogia käsiraamat. Mikelsaar M,

Mändar R. Tallinn: AS Medicina; 1998.

23. Mikelsaar M. Meditsiin ja mikrobioloogia uuel aastatuhandel. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 1999.

24. Dixon B. Time for the "Immunization Revolution". ASM News 1998;3:126-7.

25. Bunnell BA, Morgan RA. Gene therapy for infectious diseases. Clin Microb Rev 1998;1:42-56.

26. Kivistik Ü. Policy of antibacterial treatment on the basis of Tallinn Mustamäe Hospital. Abstr. 4th Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases "Prudent Use of Antibiotics", Tallinn, May 17-19, 2000; A21.

27. Casadevall A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. Emerg Infect Dis 1996;3:200-8.

28. Mändar, R., Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. Biol Neonate 1996;69:30-5.

29. Mikelsaar M, Mändar R, Sepp E. Lactic acid microflora in the human microbial ecosystem and its development. In: Lactic Acid Bacteria. Ed-s S. Salminen, A. von Wright. Marcel Dekker, Inc., New York 1998,279-342.

30. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. Acta Paediatr 1997;86:956-61.

31. Mikelsaar M. The need for new specific probiotics in replacement of gut micro-flora disturbed by antibiotics. Clin Microb Inf 2000; Suppl 1:124.

Summary

Emerging infections

Infectious diseases remain a major threat for the health of people. In this review the problem of emerging infections is discussed. Greater knowledge of the genetic markers of microorganisms and hosts as well as the understanding of signals of the expression of these genes may be of help in the diagnostics,

prophylaxis and treatment of infectious diseases and in the formation of normal microflora. The pathogenesis of several infections (invasive streptococci, *Helicobacter pylori*) and the normal microflora of different nations (Estonian, Swedish) are discussed considering genetics based infections theory.

mmikelsaar@ut.ee

Krooniline retsidiveeruv tonsilliit

Priit Kasenõmm – TÜ mikrobioloogia instituut

krooniline retsidiveeruv tonsilliit, *Streptococcus pyogenes*, immunopatoloogia

Ülevaates püütakse kokku võtta olemasolevaid teadmisi kroonilise retsidiveeruva tonsilliidi (KRT) mikrobiaalse etioloogia, patogeneesi, immunoloogiliste nihete, patohistoloogiliste muutuste ja etiopatogeneetilise ravi kohta.

Kroonilise retsidiveeruva tonsilliidi mikrobioloogia

Erinevate mikroorganismide osatähtsus KRT etioloogias on veel ebaselge. KRT põhiliseks tekitajaks peetakse A-grupi β -hemolüütilist streptokokki – *Streptococcus pyogenes*'t. Siiski ei leita seda mikroobi KRT korral mitte kõikide patsientide mandlikoest. KRT puhul on intensiivselt uuritud kurgumandlite krüptide mikrofloorat, et selgitada, kas selle haiguse patogeneesis osalevad mõned *S. pyogenes*'e sarnased fakultatiivsed anaeroobsed (näiteks C-, F- ja G-grupi β -hemolüütilised streptokokid) või obligaatset anaeroobsed mikroobid. Tabelis 1 on toodud erinevate uurijate poolt kurgumandli koest isoleeritud mikroobid.

Tabel 1. Kurgumandlite koest isoleeritavad mikroobid KRT puhul (1, 2, 9)

Aeroobsed ja fakultatiivselt anaeroobsed mikroobid:

Streptococcus pyogenes

C-, F- ja G-grupi β -hemolüütilised streptokokid

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Viridans-streptokokid

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Corynebacterium spp.

Lactobacillus spp.

Haemophilus influenzae

Escherichia coli

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella pneumoniae

Obligaatsed anaeroobsed mikroobid:

Peptostreptococcus spp.

Veillonella spp.

Propionibacterium spp.

Bifidobacterium spp.

Actinomyces spp.

Eubacterium spp.

Bacteroides fragilis grupp

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium necrophorum

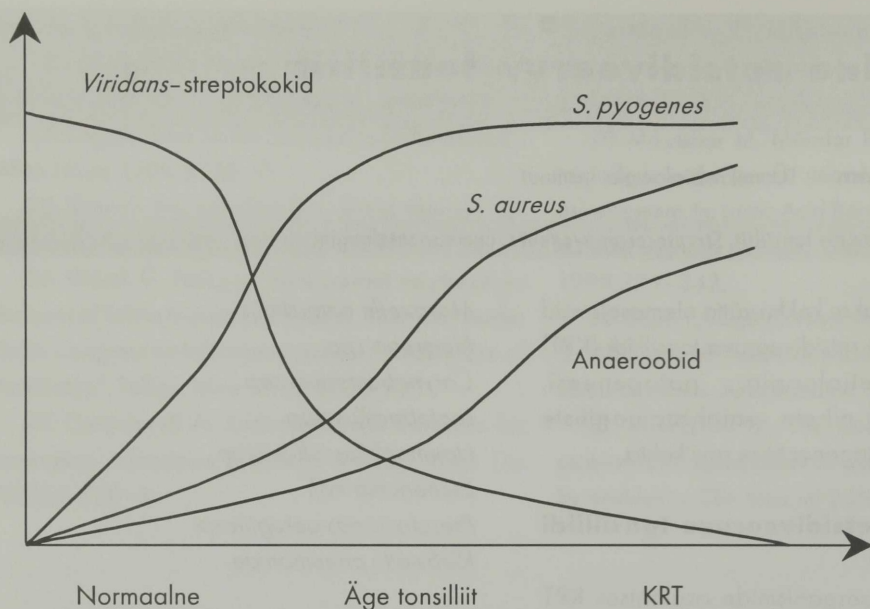
Prevotella melaninogenica

Seened:

Candida albicans

Aeroobsetest mikroobidest on sagedamini isoleeritud *S. pyogenes*'t, *Haemophilus influenzae*'t, *Staphylococcus aureus*'t, *viridans*-streptokokke ja *Neisseria spp.* ning anaeroobsetest mikroobidest *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* ja *Prevotella spp.* Seejuures *S. pyogenes*'t leitakse siiski keskmiselt vaid 30–60%-l patsientidest (1, 2, 4, 9). KRT puhul mandlikoes tekkivaid mikroobikoosluse kvalitatiivseid muutusi selgitab joonis 1.

Kõige olulisemateks niheteks on juba esmaste ägedate tonsilliitide puhul tekkiv *viridans*-



Joonis 1. Mandlikrüptide mikrofloora kvalitatiivsed muutused ägeda ja kroonilise retsiveeruva tonsilliidi korral (modifitseeritud Surow JB, et al. järgi)

streptokokkide kolonisatsiooni vähenemine ning *S. pyogenes*'e püsiva asustuse teke. Hiljem, kui haigus on muutunud krooniliseks, kasvab anaeroobide, *S. aureus*'e ja ka fakultatiivsete anaeroobide osakaal ning *S. pyogenes*'e kolonisatsioon võib isegi väheneda.

Lisaks mikroobikoosluse kvalitatiivsetele muutustele tekib KRT puhul oluline mikroobide arvu kasv mandlikoe ühe massiühiku kohta, võrreldes normaalsete kurgumandlitega – aeroobseid mikroobe on normaalselt 10^5 /g, KRT puhul 10^6 /g (10-kordne kasv), anaeroobseid mikroobe normaalselt 10^6 /g, KRT puhul vastavalt 10^8 /g (100-kordne kasv) (1, 9). Arvatakse siiski, et mikroobide arvul tonsillikoe massiühiku kohta on vähenenud osatähtsus kroonilise põletiku patogeneesis ning see näitab pigem põletikulise protsessi ulatust (1, 2).

Pole selge, kas KRT on pelgalt monoinfektsioon või on tegemist paljude erinevate mikroobide poolt põhjustatud keerukama põletikulise protsessiga. Rõhutatakse, et KRT patogeneesis on seotud tasakaalumuutustega mandlikrüptide residentse

mikrofloora, sissetungivate mikroorganismide ning kurgumandlite immunoloogilise funktsiooni vahel (8). Raske on määratleda, millised tabelis 1 toodud mikroobid on KRT patogeneesis määrava tähtsusega ning millised kuuluvad normaalse krüptisese mikrofloora koostisesse. Ilmselt on *S. pyogenes* kroonilise põletikulise protsessi algfaasis määrava tähtsusega patogeen ning hiljem, kui põletikulist protsessi hoiavad käigus tekkinud patohistoloogilised muutused, ei pruugi *S. pyogenes*'e roll selles enam nii oluline olla. Krüptiepiteeli kahjustust, subepiteeliaset sidekoestumist ja sellest tulenevat krüptiavade kitsenemist ning obstruktsiooni põhjustab ilmselt see mikroob, mis kinnitub krüpti vooderdavale epiteelile kõige tugevamini, tõrjudes välja teised mikroobid vastavalt retseptoritele, ning mis omab piisavalt virulentsusfaktoreid, et kahjustada epiteelirakke (5, 7). *S. pyogenes*'el näivad need omadused olemas olevat, kuid vajavad veel selgitamist.

Kliinilises praktikas püütakse väga sageli raviotsuseid teha kurgumandlite pinnalt isoleeritavate mikroobide põhjal. Tavaliselt ei ole

võimalik isoleerida mandlikoe sisemuses asetsevaid mikroobe ja nii tehakse raviotsus üldjuhul selle põhjal, kas mandlipinnal on olemas *S. pyogenes* või mitte. See on aga väär, sest mandli pinnal ja sisemuses paikneva floora sarnasus küünib vaevalt 60%-ni (1, 2, 9). Niisiis peegeldab pinnafloora mandli sisemust vaid osaliselt. Teisalt, nagu eespool öeldud, ei leita ka mandlisisemuse mikrobioloogilistes uuringutes KRT puhul *S. pyogenes*'t sagedamini kui 30–60%-l (2, 9). Seega ei välista kurgukülvi negatiivne leid *S. pyogenes*'e suhtes mingil juhul KRT-d, kui muud tunnused viitavad sellele (2, 7).

Mikroobide translokatsioon KRT korral

Mikroobide translokatsiooni steriilsetesse kudedesse ja verre ning selle seoseid KRT patogeneesiga on vähe uuritud. Kindlasti sõltub translokatsioon kurgumandlite mikrofloorast, mikroabstsesside olemasolust kurgumandlites, ümbritsevate kudede ning veresoonte individuaalsest anatoomiast jt teguritest. TÜ mikrobioloogia instituudis esmases uuringus tehti 16 patsiendile tonsillektoomia ajal verekülvi, millest 4 (25%) andis positiivse tulemuse: *S. pyogenes*, *viridans*-streptokokk, *Peptostreptococcus spp.* ning *Prevotella spp.* isoleeriti kõik ühel korral. Verekülvide tulemused näitavad, et mitte alati ei ole baktereemiat tekitavaks mikroobiks *S. pyogenes*. Kuna positiivse verekülviga patsientide postoperatiivses kulus ei esinenud erinevusi (palavik ja selle kestus, keskmine haiglas viibimise aeg) teiste patsientidega võrreldes, ei saa andmete vähese hulga ja kirjanduse puudumise tõttu samalaadsete uuringute kohta põhjanevaid järeldusi teha.

Immunoloogilised nihked KRT korral

Kurgumandlite hüpertroofia teket on seostatud antigeenidega mandlikoes. Need antigeenid põhjustavad immunokompetentsete rakkude üleregulatsiooni koos mitmesuguste tsütokiinide liigproduktiooniga. See põhjustab omakorda T- ja B-lümfotsüütide arvu kasvu tõttu kurgumandlite

mahu suurenemise. Kurgumandlite hüpertroofia puhul on mitmed uurijad seostanud kurgumandlite suurenemist *Haemophilus influenzae* persisteerimisega, kuigi on olemas arvukalt teisi uuringud, mis seda ei kinnita (2, 3). Teisalt on KRT puhul näidatud, et mitmete tsütokiinide produktioon ning Th-, Ts- ja B-rakkude arv kurgumandli ühe ühiku kohta on suuremgi kui kurgumandlite hüpertroofia korral. Nii on leitud, et kui spontaanne IL-1a, IL-1b, TNFa ja IL-8 produktioon oli mõlema haiguse puhul suur ning IL-2, IL-6, IL-10, TNFb ja INFg produktioon võrdselt väike, siis stimuleeritud TNFa, INFg, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 ja IL-10 produktioon oli KRT puhul suurem kui kurgumandlite hüpertroofia korral. Seejuures on leitud, et erinevad mikroorganismid põhjustavad erinevate tsütokiinide produktiooni ning Th1 ja Th2 subpopulatsioonide, Ts- ja B-rakkude erinevat aktivatsiooni (4). L. Moore kaasautoritega näitas, et KRT puhul oli Th-, Ts- ja B-lümfotsüütide sisaldus mandlikoes normaalsete kurgumandlitega võrreldes kasvanud ligi 100 korda juba pärast nelja ägedat kurgumandlipõletiku episoodi (8). Siit küsimus, miks ikkagi tekib mõnedel inimestel kurgumandlites krooniline retsidiveeruv põletik, kui eelnevast selgub, et KRT puhul tekib antigeense stimulatsiooni korral täiesti piisav immunoaktivatsioon? On arvatud, et see on seotud selektiivse humoraalse immunodefitsiitsusega.

Immunoloogiliste nihete täpsem uurimine KRT puhul annaks olulist lisainformatsiooni mandlikoe mikroobikoosluse kohta. Üldise arusaama kohaselt seondub IL-4, IL-6, IL-8 ja IL-10 üleproduktioon Th2 subpopulatsiooni aktivatsiooniga soolefloora düsbakterioosi korral (10). Seni on vähe uuritud vastava seose olemasolu KRT puhul.

Miks pole KRT kui krooniline infektsioon ravitav antibiootikumidega?

Antibakteriaalse ravi ebaõnnestumise põhjused KRT puhul on 1) nn kriitiline mass: mikroobide suur hulk mandlikrüptides, mistõttu antibiootikum ei suuda neid efektiivselt elimineerida; 2) polüinfektsioon: et KRT etioloogia on ebaselge, ei ole pakutud

efektiivset antibiootikumi, mis mõjuks kõikidele isoleeritavatele mikroobidele; 3) erinevate mikroobide β -laktamaasi produktsioon, mistõttu *S. pyogenes*'e vastu suunatud β -laktam-antibiootikumid lõhustatakse. Sagedasemad β -laktamaasi produtseerivad mikroobid KRT puhul on *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides* spp. β -laktamaasi produtseerivaid mikroobe isoleeritakse KRT korral 75–85%-l; 4) *viridans*-streptokokkide kolonisatsiooni vähenemine: normaalse mikrofloora tagatud kolonisatsiooniresistentsuse vähenemine; 5) ravimresistentsus, tolerantsus antibiootikumidele; 6) kroonilist põletikulist protsessi säilitavad patohistoloogilised muutused mandlikoes: krüptiavade fibrootiline obstruktsioon, krüptide poststenootiline dilatatsioon ja mikroabstsesside teke. Just need muutused on KRT kui kroonilise põletikulise protsessi vaieldamatuks aluseks ja alalhoidjaks; 7) mitmete mikroobide oletatav intratsellulaarne asetus, mistõttu nad on kättesaamatud KRT ägenemise puhul sagedamini kasutatavatele β -laktamantibiootikumidele.

DNA sõrmejälgede mustri (fingerprinting) on näidatud, et KRT ägenemise korral isoleeritakse inimeselt sama *S. pyogenes*, mis leiti ka eelnevate ägenemiste korral (5). Nähtust seostatakse *S. pyogenes*'e rakusise parasitismiga. Rakusise staadiumi korral püsib haigus remissioonis, kuna vastav mikroob on siis tavaliselt metaboolselt väheaktiivne ning organismi immuunsüsteemile kättesaamatu. Soodsate tingimuste korral (näiteks antibakteriaalse ravi vahe ajal, mittespetsiifiliste faktorite nagu külmetus jne toimel) väljub *S. pyogenes*'e epiteelirakkudest, põhjustades kliiniliselt KRT ägenemise (6).

Kroonilise retsidiveeruva tonsilliidi ravi

Oluline on rõhutada, et KRT puhul on antibakteriaalne ravi õigustatud vaid haiguse ägenemise korral. KRT aluseks olevate pöördumatute patomorfoloogiliste muutuste tõttu saab lõplik ravi olla vaid kirurgiline.

Antibakteriaalse ravi määramisel tuleks

arvestada kõikide ülaltoodud asjaoludega. KRT puhul ei tasuks keskenduda ühe mikroobi hävitamisele: ägenemine allub antibakteriaalsele ravile isegi siis, kui *S. pyogenes*'t isoleerida ei õnnestu. Antibiootikum tuleks valida nii, et saavutatakse toime tabelis 1 toodud aeroobsetele ja anaeroobsetele patogeensetele mikroobidele. Ravi penitsilliiniga, mis on suhteliselt kitsa toimespektriga, ei anna tavaliselt püsivat remissiooni. Penitsilliinile on eelistatud ka suhteliselt kitsa toimespektriga I põlvkonna tsefalosporiine (tsefadrokstiil), sest need säätavad enam kolonisatsiooniresistentsust tagavaid *viridans*-streptokokke ning ravijärgseid retsidiive on vähem. Suhteliselt hea toimespektriga on KRT puhul amoksitsilliin. Ravi ebaõnnestumise sagedus penitsilliini, tsefadrokstiili ja amoksitsilliini puhul varieerub 2–38% (7) ning *S. pyogenes*'e püsiv kandlus pärast esmast ägeda tonsilliidi atakki kujuneb 5–30%-l. Põhjuseks peetakse β -laktamaasi produtseerivate mikroobide olemasolu mandlikrüptides (6). On tähelepanuväärne, et juba ühe ravikuuriga võib β -laktamaasi produtseerivate mikroobide hulk mandlikoes kasvada kaks korda, kui ei ole tagatud piisav antibakteriaalne toime vastavat ensüümi produtseerivatele mikroobidele. Seetõttu on soovitatud korduvate ja sagedaste retsidiivide korral kasutada amoksitsilliini-klavulaanhappepreparaate, β -laktamaaside suhtes resistentsemaid tsefalosporiine (tsefuroksiim) või klindamütsiini. Laia spektriga antibiootikumide kombinatsioone, mis haaraksid nii mikroobide ekstra- kui ka intratsellulaarseid paikmeid, ei ole otstarbekas kohe kasutada.

Kui vaatamata ravile β -laktamantibiootikumidega esinevad korduvad haiguse retsidiivid, võib eeldada mikroobide intratsellulaarset paigutust mandlikoes.

1. Kuhn JJ, Brook I, Waters CL, et al. Quantitative bacteriology of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:646-52.

2. Surow JB, Handler SD, Telian SA, et al. Bacteriology of tonsil surface and core in children. *Laryngoscope* 1989;99:261-6.

3. Stjernquist-Desatnik A, Prellner K, Schalen C. Colonisation by *Haemophilus Influenzae* and group A streptococci in recurrent acute tonsillitis and in tonsillar hypertrophy. *Acta Otolaryngology* 1990;109:314-9.

4. Ågren K, Anderson U, Nordlander B, et al. Upregulated local cytokine production in recurrent tonsillitis compared with tonsillar hypertrophy. *Acta Otolaryngology* 1995;115:689-96.

5. Österlund A, Engstrand L. DNA fingerprinting of *Streptococcus pyogenes* from patients with recurrent pharyngotonsillitis by means of random amplified

polymorphic DNA analysis. *Scand J Infect Dis* 1995;27:119-21.

6. Neeman R, Keller N, et al. Prevalence of internalisation-associated gene, *prtF1*, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998;352:1974-7.

7. Timon CI, Cafferkey MT, Walsh M. Fine-needle aspiration in recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:653-6.

8. Moore L, Brodsky L, Stanievich J. The role of *Haemophilus influenzae* in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children. *Laryngoscope* 1988;98:1055-9.

9. Kiellmovitch IH, Keleti G, et al. Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:721-4.

10. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:532-62.

Summary

Recurrent tonsillitis

This review summarizes data about the microbial etiology and pathogenesis, as well as the immunological imbalance and pathomorphological findings of recurrent tonsillitis.

Effective treatment of recurrent tonsillitis (RT) depends on the knowledge of infecting microorganism(s). The most common bacteria causing recurrent attacks of RT are beta-hemolytic group A streptococci, *S. pyogenes*, although C, G and F beta-hemolytic streptococci and different aerobic and anaerobic bacteria may be also

involved. Sampling of the surface of the tonsil with a swab for determination of pathogenic bacteria responsible for RT may be misleading. RT can be caused by bacteria occurring within the tonsil's parenchyma rather than by bacteria identified on the surface.

Since failure after penicillin treatment of RT exacerbations is more common today than many decades ago, problems concerning antibiotic therapy are discussed.

priitka@hotmail.com

Antibakteriaalsete preparaatide mõju normaalsele mikrofloorale

Reet Mändar – Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut

normaalne mikrofloora, antibiootikumid, ravimresistentsus

Normaalne mikrofloora ja selle tähtsus makroorganismile

Inimese nahk ja enamik limaskesti on asustatud paljude erinevate mikroorganismidega, mis kokku moodustavad normaalse ehk indigeense mikrofloora. Mikroorganismide hulk inimese organismis on umbes 10 korda suurem kui keharakkude hulk. Igal inimesel on oma eriline mikroorganismide kooslus, mis on omane ainult temale.

Normaalsel mikroflooral on peremeesorganismi tervise seisukohast oluline tähtsus. Mikrofloora osaleb seedimisprotsessis, ainevahetuses ja immuunsüsteemi töös ning tagab ka kolonisatsiooniresistentsuse: kaitseb patogeene sissetungi ja mikroflooras sisalduvate oportunistlike mikroorganismide liigse vohamise eest. Ühed olulisemad kolonisatsiooniresistentsuse tagajad limaskestadel on anaeroobsed ja mikroaerofiilsed grampositiivsed pulkbakterid – laktobatsillid ja bifidobakterid. Neid mikroorganisme võib leida nii seede- kui ka urogenitaaltraktis. Erinevate inimeste mikrofloora võib sisaldada laktobatsillide ja bifidobakterite erinevaid liike. Laktobatsillidest on sagedasemad *Lactobacillus acidophilus*, *L. salivarius*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis*, bifidobakteritest *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. longum* (1–4). Normaalse mikrofloora esindajaist valmistatud eluskultuuripreparaatidel probiootikumidel on tervistav mõju, mis võimaldab neid kasutada nii profülaktilisel kui ka raviotstarbel (5–7). Tuntuimad probiootikumid on *Lactobacillus casei* GG-tüvi, samuti mõned *L. acidophilus*’e, *L. reuteri* ja *B. bifidum*’i tüved.

Normaalset mikrofloorat häirib sageli

antibakteriaalne ravi, mille tagajärjed võivad olla erinevad: kergest düsbioosist kuni letaalse pseudomembranoosse koliidini. Häiritud mikrofloora ei suuda peremeesorganismi piisavalt kaitsta ka patogeene sissetungi eest. Selleks et normaalset mikrofloorat antibakteriaalse ravi käigus säästa, on vajalik teada tema tundlikkust antimikroobsete preparaatide suhtes.

Laktobatsillide ja bifidobakterite tundlikkus antibakteriaalsete preparaatide suhtes

Laktobatsillide tundlikkust antimikroobsete preparaatide suhtes on üsna vähe uuritud. On leitud, et laktobatsillide liigid ja tüved erinevad üksteisest antibiootikumtundlikkuse poolest (8, 9). Veel vähem on andmeid bifidobakterite tundlikkuse kohta (10).

Meie instituudis on uuritud Eesti ja Rootsi 1–2-aastaste seedetraktist isoleeritud laktobatsillitüvede tundlikkust mitmesuguste antibiootikumide suhtes. Uuringut alustades oletasime erinevuste olemasolu tundlikkuses, sest Eestis on teatud preparaate, nagu kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid ja fluorokinoloonid, kasutatud suhteliselt lühemat aega kui Rootsis (11), samas on meil mitmed antibiootikumid (ampitsilliin, erütromütsiin) olnud tunduvalt kättesaadavamad ja neid on kergekäelisemalt kasutatud. Üllataval kombel ei leidnud me aga Eesti ega Rootsi laste tüvedel tundlikkuse erinevusi. Tabelis 1 on esitatud nii meie kui ka teiste uurijate andmed laktobatsillide antibiootikumtundlikkuse kohta.

Seega on nii laktobatsillid kui bifidobakterid üldiselt tundlikud penitsilliinide, imipeneemi, tetratsükliinide, erütromütsiini, klindamütsiini,

batsitratsiini, klooramfenikooli ja rifampitsiini suhtes, kuid resistentsed sulfoonamiidide, trimetoprimi, polümüksiinide ja metronidasooli suhtes. Tundlikkus fluorokinoloonide ja tsefalosporiinide suhtes ei ole hästi ennustatav, erinev tundlikkus aminoglükosiidide suhtes aga tuleneb kasutatud määramismetoodikast.

Vankomüsiintundlikkus sõltub laktobatsilli liigist. Nimelt on kindlaks tehtud, et *L. acidophilus*,

L. delbrueckii ssp. lactis ja *L. helveticus* on vankomüsiintundlikud, enamik teisi liike aga resistentsed (12). Normaalses flooras leidub tavaliselt mõlemasse gruppi kuuluvaid laktobatsille.

Ei laktobatsillidel ega bifidobakteritel pole leitud beetalaktamaasi (10, 13, 14), mõnede tüvede resistentsus beetalaktaamantibootikumide suhtes tuleneb ilmselt rakuseina läbilaskmatusest.

Tabel 1. Laktobatsillide ja bifidobakterite tundlikkus antibakteriaalsete preparaatide suhtes (erinevate kirjandusallikate andmetel)

Antibiootikum	Tundlikke bifido- baktereid (%)	Tundlikke laktobatsille (%)							
		Enamik		Enamik		Enamik		Enamik	
Penitsilliinid	100				94		Enamik	100	75
Ampitsilliin		100			100				
Amoksitsilliin			Enamik			100		100	
Tsefuroksiim	100	95	Enamik				Enamik		
Tsefoksitiin	0	40			62		0		
Teised tsefalosporiinid	Erinev				58-92		Enamik		
Astreonaam	0						0		
Imipeneem					98			100	
Gentamütsiin	0	100					0	46	
Streptomütsiin, kanamütsiin, amikatsiin	0						0		
Nalidiksiinhape	0						0		
Tsiprofloksatsiin	0	57	0		52				40
Teised fluorokinoloonid	Erinev						0		
Tetratsükliin	100	93					100		
Erütromütsiin	100	100				100	96	100	>90
Klindamütsiin	100				94	100	96		
Vankomütsiin	0	27					6	25	2
Sulfoonamiidid, trimetoprim, kotrimoksasool	0			0			0		
Polümüksiin B, kolistiin	0						0		
Batsitratsiin	100						Enamik		
Klooramfenikool	100				100		98		
Metronidasool	0	0			38		0		
Rifampitsiin	100						100		
Nitrofurantoiin, furasolidoon	Erinev						Enamik		
Viide	(10)	(24)	(8)	(25)	(26)	(27)	(14)	(28)	(13)

Resistentsuse kaks rolli

Loomulik resistentsus paljude kliiniliselt tähtsate antibiootikumide suhtes on normaalse mikrofloora kasulik omadus, mis aitab säilitada mikrofloora tasakaalu ning samas lubab välja töötada antibiootikumide ja probiootikumide kombinatsioone mitmesuguste haiguste raviks, nagu diarröa ja naissuguteedeinfektsioonid.

Samal ajal tuleb meeles pidada, et normaalse mikrofloora antibiootikumresistentus on kasulik ainult juhul, kui ta on liigiomane püsiv tunnus ega ole võimeline teistele mikroorganismidele üle kanduma. Vastasel korral aga võib normaalne floora olla ka resistentsete bakteritüvede ja nende resistentsusdeterminantide reservuaariks (15). Sellest tulenevalt ei tohi näiteks probiootikumid lisaks muudele nõutavatele omadustele sisaldada geene, mis kodeerivad ülekantavat antibiootikumresistentsust (16). Osade tüvede atüüpiline resistentsusprofiil viitab, et mitte kõik laktobatsillitüved ei sobi probiootikumideks.

Et kavandada strateegiaid mingi ravimi suhtes resistentsete mikroorganismide kujunemise vältimiseks või vähendamiseks, on oluline mõista, millist rolli normaalne mikrofloora etendab resistentsuse evolutsioonis ja millist mõju avaldab antimikroobsete ainete kasutamine sellele protsessile.

Normaalne mikrofloora kui ravim-resistentsuse allikas

Ravimresistentsust ülekandvad tüved võivad organismi sattuda väljast või kujuneda organismi sees. Bakterid alluvad pidevalt spontaansetele mutatsioonidele, millest mõned viivad antibiootikumresistentsuse tekkeni. Näiteks gramnegatiivsed bakterid indutseeritava kromosomaalse beetalaktamaasiga (Bushi-Jacoby-Medeirose 1. grupi beetalaktamaasid) võivad alluda üheetapilisele mutatsioonile, mis põhjustab selle ensüümi püsiva tootmise suures koguses, mille tulemuseks on teise ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide hüdroolüüs. Samal ajal kõrge resistentsus teiste antibiootikumigruppide suhtes,

näiteks kinoloonide suhtes, võib kujuneda mitmeastmeliselt. Kinoloonid inhibeervad kahte topoisomeraasi, DNA-güraasi ja topoisomeraasi IV. Topoisomeraasidel baseeruv kinoloonresistentsus areneb astmeliselt: mõõdukas resistentsus tekib üksikust DNA-mutatsioonist (gyr A), mis kodeerib ravimi esmast märklauda. Suurem resistentsus võib areneda täiendavatest mutatsioonidest DNA osades, mis kodeerivad kinoloonide mõlemat märklauda. Kui kas või üks kirjeldatud mutatsioon on mikroobipopulatsioonis toimunud ning samal ajal puutub see populatsioon kokku antibiootikumiga, saab see mutatsiooniga rakk ellujäämisel ja paljunemisel eelise (15).

Ülemised hingamisteed, soolestik ja suguteed on koloniseeritud paljude erinevate grampositiivsete ja gramnegatiivsete mikroorganismidega, mille tihe koosinemine loob soodsad tingimused resistentsusgeenide edasikandumiseks.

Näiteks ninaneelus on normaalsesse mikrofloorasse kuuluvad *viridans*-grupi streptokokid tõenäoliselt geenireservuaariks resistentsele *Streptococcus pneumoniae*'le. Selle mikroobi resistentsus penitsilliini suhtes on märklaudensüümi (PBP) muutumise tulemus. On leitud, et antibiootikumravi põhjustab suurenenud resistentsete *viridans*-streptokokkide kandluse (5% vs 25%) ning penitsilliini minimaalse inhibeeriiva kontsentratsiooni (MIK) suurenemise nende tüvede suhtes (mediaan 0,5 vs 5,0 µg/ml). Samal ajal penitsilliini MIK *S. pneumoniae* suhtes suurenes ainult 0,3-lt 0,6-le µg/ml (17). See viitab võimalusele, et *viridans*-streptokokid on resistentsete geenide oluliseks reservuaariks ja et pneumokokkide resistentsus on pigem omandatud kaudselt resistentsuse ülekandumisel *viridans*-streptokokkidelt kui otsese antibiootikum-selektiooni teel. Seda teooriat toetab ka töö, milles on leitud *Streptococcus mitis*'e väga kõrget (64–128 µg/ml) resistentsust penitsilliini ja tsefotaksiimi suhtes, kusjuures kromosomaalse *S. mitis*'e DNA ülekandel muutus ka pneumokokk nende antibiootikumide suhtes väga resistentseks (18).

Antimikroobsete ainete roll

Antimikroobsete ainete kasutamine loob võimaluse ravimresistentsete mikroobide arenguks. See on kui keskkonnatingimus, mis võimaldab uudse mutatsiooniga või omandatud omadusega organismil ellu jääda ja paljuneda (19). Antimikroobset preparaati valides on oluline seda arvestada.

Antibiootikumikontsentratsiooni erinev diapaseon, mis päsib või aeglustab tundlike populatsioonide kasvu, võib välja selekteerida populatsioonid, millel on olemas resistentsuse determinandid. Sellised nn selektiivsed kontsentratsioonid võivad kujuneda peremees-organismi teatud piirkondades, kus antibiootikumi kontsentratsioon on väike ja mikroorganismide tihedus kõrge (soolestik, ninaneel, genitaaltrakt). Pikem ekspositsioonigaeg selektiivsete kontsentratsioonidega suurendab resistentsete populatsioonide paljunemisvõimalust. Esialgu madala resistentsusega variantide selekteerumine võib soodustada edasist evolutsiooni kõrgema resistentsuse tekke suunas uute geneetiliste variantide loomuliku tekke teel.

In vitro eksperimentaalsed mudelid kinnitavad, et mõned antibiootikumresistentsed variandid selekteeruvad välja ainult kindlate ravimkontsentratsioonide korral. Negri kaasautoritega näitas, et streptokokkide erineva penitsilliintundlikkusega tüvede eksponeerimine madalatele beetalaktaamide kontsentratsioonidele kõrvaldas tundliku populatsiooni ja põhjustas kõrge resistentsusega populatsioonide tekke (20). Toimimine kõrgete kontsentratsioonidega aga vähendas ka resistentsete bakterite arvu. Seega võib piisavalt kõrge antibiootikumikontsentratsiooni kasutamine vähendada selektiivset survet penitsilliinresistentsuse tekkeks.

Ka *in vivo* uuringutulemused viitavad vajadusele kasutada antibiootikumravi suuremas doosis lühemate kuuridena. On leitud, et väikese doosiga pikaajaline (üle 5 päeva) beetalaktaamravi viis penitsilliinresistentse pneumokoki kandluse olulise suurenemiseni (21). Lastel, kes said trahhoomi tõttu

azitromütsiinravi, oli kahe kuu möödudes tunduvalt suurem risk olla azitromütsiinresistentse pneumokoki kandjaks kui ravi mittesaanutel (21,3% vs 1,3%). Azitromütsiini väga pika poolväärtusaja tõttu (50–100 tundi) on väga pikk ka ravijärgne selektiivse kontsentratsiooni periood, mis soodustab resistentsete variantide selekteerumist: vereplasmas on ravimi kontsentratsioon üle 5 µg/ml 7–14 päeva jooksul, üle 1 µg/ml aga 15–30 päeva jooksul (22, 23). Selliselt kujunenud antibiootikumresistentsed mikroorganismid, sh normaalse mikrofloora esindajad, võivad jääda organismi persisteerima ning muutuda resistentsuse reservuaariks ka teiste mikroorganismide jaoks.

Kokkuvõte

Et töötada välja resistentsuse teket vältivaid ravistrateegiaid, on vajalik välja selgitada kõik tegurid, mis soodustavad resistentsete tüvede evolutsiooni ja nende levikut. Ravi peaks olema efektiivne patogeeni vastu, kuid võimalikult säästev normaalse floora suhtes. Õige antibiootikumi, raviannuse ja ravikuuri kestuse valik on selle tagamiseks väga oluline. Kõige olulisem aga on vähendada antibiootikumide õigustamatut kasutamist, eriti haiguste puhul, mis suure tõenäosusega on viirusliku päritoluga.

Kirjandus

1. Kandler O, Weiss B. Regular, nonsporng Gram-positive rod. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* Vol 2. Baltimore: Williams and Wilkins; 1986:1208–34.
2. Mikelsaar M, Mändar R, Sepp E. Lactic acid microflora in the human microbial ecosystem and its development. In: Salminen S, von Wright A, eds. *Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1998:279–342.
3. Karki T, Lenzner H, Lenzner A. Quantitative

composition of human lactoflora and methods for its examination. *Microecol Therapy* 1995;21:157-62.

4. Ahrne S, Nobaek S, Jeppsson B, Adlerberth I, Wold AE, Molin G. The normal *Lactobacillus* flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol* 1998;85:88-94.

5. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JC. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990;12:856-871.

6. Coconnier M-H, Lievin V, Bernet-Camard M-F, Hudault S, Servin AL. Antibacterial effect of the adhering human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1046-52.

7. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanaukee P, Koivula T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp. strain GG) promotes recovery from acute diarrhoea in children. *Pediatrics* 1991;88:90-7.

8. Hamilton RG, Miller JMT, Shah S. Susceptibility patterns of vaginal lactobacilli to eleven oral antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1059-60.

9. Lenzner A, Türi M, Lenzner H, Mikelsaar M, Shilov V, Lizko N, Syrykh. Study of antibiotic sensitivity of intestinal lactobacilli of SOYUZ-13 and SALYUT-4 crewmembers. *Cosmicheskaya Biologia i Aviocosmicheskaya Medicina* 1981;4:36-9 (in Russian with English summary).

10. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Antibiotic susceptibility of potentially probiotic *Bifidobacterium* isolates from the human gastrointestinal tract. *Lett Appl Microbiol* 1998;26:333-7.

11. Kiivet RA, Bergman U, Rootslane L, Rägo L, Sjöqvist F. Drug use in Estonia in 1994-1995: a follow-up from 1989 and comparison with two Nordic countries. *Eur J Pharmacol* 1998;54:119-24.

12. Lenzner AA, Türi ME, Lenzner HP, Mikelsaar ME, Shilov VM, Lizko NN. Susceptibility to antibiotics as additional feature in detection of species of lactobacilli. *Prikladnaya biochimia i mikrobiologiya* 1980;16:724-8 (in Russian).

13. Zarazaga M, Sáenz Y, Portillo A, Tenorio C, Ruiz-Larrea F, Del Campo R, Baquero F, Torres C. In vitro activities of ketolide HMR3647, macrolides and other antibiotics against *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, and *Pediococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:3039-41.

14. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Antibiotic susceptibility of potentially probiotic

Lactobacillus species. *Journal of Food Protection* 1998;61:1636-1643.

15. Low DE. The evolution and dissemination of resistance: antibiotic influence on the normal flora. *Infections in Medicine* 1999;16:18-23.

16. Hammes WP. Safety assessment of lactic acid bacteria and probiotics. *Mon.schr. Kinderheilkd.* 1998;146: S31-S38.

17. Ghaffar F, Katz K, McCracken GH, et al. Antibiotic therapy is associated with increased carriage of resistant viridans streptococci (SV) but not resistant *S. pneumoniae* (Sp). Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, Sept. 24-27, 1998.

18. König A, Reinert RR, Hakenbeck R. *Streptococcus mitis* with unusually high level resistance to β -lactam antibiotics. *Microb Drug Resist* 1998;4:45-9.

19. Tenover FC, McGowan JE. Reasons for emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 1996;311:9-16.

20. Negri M-C, Morosini MI, Loza E, et al. In vitro selective antibiotic concentrations of β -lactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:122-5.

21. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: Risk factors for the carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-70.

22. Leach AJ. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997;24:356-62.

23. Cauchie P, Hubloux A, Crokaert F. A phase I determination of azithromycin concentrations in plasma during a six-week period. Fourth International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides (ICMASK). Barcelona, Spain, January 21-23, 1998.

24. Mändar R, Lõivukene K, Hütt P, Karki T, Mikelsaar M. Antibacterial susceptibility of intestinal lactobacilli of healthy children. *Scand J Infect Dis* (publiseerimisel).

25. Cooper J, Raeburn A, Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. Single-dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in General Practice. *Infection* 1990;18:65-9.

26. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al, eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1992:528–30.

27. Muli F, Struthers JK. Use of a continuous-culture biofilm system to study the antimicrobial susceptibilities of *Gardnerella vaginalis* and *Lactobacillus acidophilus*.

Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1428–32.

28. Felten A, Barreau C, Bizet C, Lagrange PH, Philippon A. *Lactobacillus* species identification, H₂O₂ production, and antibiotic resistance and correlation with human clinical status. J Clin Microbiol 1999;37:729–33.

Summary

About influence of antibacterial drugs on normal microflora

Normal microflora plays an important part in the health of the host, including protection from being colonized or infected with pathogens. Antibiotics can seriously affect microflora. Hence it is advantageous to avoid use of antibiotics that are highly active against normal microflora. Antibacterial susceptibility of lactobacilli and

bifidobacteria as important members of human normal microflora is presented in Table 1. At the same time only antibacterial drugs may induce transferable resistance in which case normal microflora may serve as a reservoir of resistance markers for pathogens.

rmandar@ut.ee

Whipple'i tõbe põhjustav bakter kultiveeritud

Prantsuse teadlased usuvad, et neil on õnnestunud edukalt isoleerida ja subkultureerida Whipple'i tõbe põhjustav bakter *Tropheryma whippelii* ja seda peaaegu sajand pärast haiguse esmakirjeldust.

Whipple'i tõbi on harva esinev haigus, mida iseloomustab artriit, lümfadenopaatia, diarröa, kaalulangus. Mõnikord võib esineda müo-, peri- või endokardiit, samuti dementsus. Üks põhjustest, miks *T. whippelii* d on raske tabada, on Marseille'st pärit Vahemere Ülikooli teadlase Didier Raoult arvates bakteri eriti pikk kasvuaeg. Ta väidab, et see on kõige aeglasemalt kasvav bakter, millega ta senini on tegelenud. Samuti põhjustab raskusi asjaolu, et bakterit nagu viirusigi tuleb kasvatada intratsellulaarselt, kuid ilma kontaminatsiooni eest kaitsvate antibiootikumideta. Seega tuleb kasutada bakteri kasvu toetavat rakusüsteemi väga pika aja

vältel ning täpselt peab jälgima aseptilist tehnikat. Elkõige läheb vaja aga kannatlikkust.

Raoult oma kolleegidega isoleeris bakteri 42-aastase mehe aordiklapilt, kellelt varem ei olnud õnnestunud põhjustavat bakterit isoleerida. Rakukultuurina kasutati inimese fibroblastide rakuliini, muid eritingimusi ei olnud. Läbiti 7 passaaži subkultuuris. Šveitsi Zürichi ülikooli teadlane Gabriele Schoedon, kes on püüdnud seda organismi varem kultiveerida, on siiski skeptiline Raoult ja ta kolleegide poolt bakteri samastamisel kasutatud tehnika suhtes. Raoult kolleegidega pareerib sellega, et nad on oma bakteritüve juba Prantsuse Rahvuslikule Kollektsoonile edasi andnud ning nüüd on kõik teised grupid teretulnud oma analüüsidega, et kinnitada bakteri identsust.

Lancet 2000;355:904

Antibiootikumid ja antibiootikumresistentsus

Tõnis Karki – Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut

antibiootikumid, ravimresistentsus, antibiootikumpoliitika

Veidi vähem kui kuus aastakümnet tagasi võttis inimkond kasutusele penitsilliini. Arvatavasti on meditsiinis vähe avastusi, mille tähendus oleks sellega võrreldav. Antibiootikumide edukas kasutamine laiendas meditsiinilist maailmapilti, lõi uued võimalused invasiivse, kõrgtehnoloogilise meditsiini arenguks (1). Penitsilliinile järgnesid aastakümned täis uusi avastusi ning antibiootikumide kasutamine intensiivistus. Infektsiooni hakati suhtuma kui teisejärgulisse probleemi. Praegu, XXI sajandi alguses, tuleb tunnistada, et infektsiooniprobleem on tagasi, kuid tema nägu on muutunud. Selleks uueks näoks *high tech* ja intensiivmeditsiini ajastul on ravimresistentsus (1, 2).

Probleemi aktuaalsus

Ravimresistentsuse teravdatud esiletõusul XX sajandi viimasel kümnendil on kaks külge (1, 3). Neist esimene on farmatseutiline. Lühidalt sõnastades on see uute antibiootikumide puudumine. Praegu on kasutusel umbes 150 antibakteriaalset preparaati, kuid viimased antibakteriaalsete preparaatide grupid (kinoloonid ja streptogramiinid) võeti kasutusele juba 60ndate alguses (3). Järgneva 40 aasta vältel tegeldi vaid senileitu modifitseerimisega. 80. aastatel seiskasid paljud USA, Euroopa ja Jaapani kompaniid uuringud antibiootikumide alal.

Teiseks probleemi teravdavaks teguriks on mikroobidest tingitud faktorid: resistentsusgeene kandvate mikroobiliikide arvu suurenemine, resistentsuse akumulatsioon ja kiire levik. Sajandivahetuse inimeste liikuv eluviis soodustab resistentsete tüvede levikut. Erinevalt klassikalistest nakkushaigustest on ravimresistentsete

haigusetekitajate levik varjatud, salakavalam, toimudes sageli asümptomaatilise kolonisatsiooni kaudu (4).

Ravimresistentsus ja meditsiin

Ravimresistentsuse ulatusliku leviku tagajärjeks on raskesti ravitavad või ravile allumatud infektsioonid, millega kaasnevad ka suuremad kulutused (5). Ravimresistentne mikroob pole virulentsem, kuid ravimresistentsete mikroobide põhjustatud infektsiooni on lihtsalt raskem ravida. Infektsioonide, ka kergete infektsioonide ravi komplitseerub, väheneb toimivate antibiootikumide arv. Antibiootikumide sagedasem kasutamine omakorda avaldab selektiivset survet bakteritele, eskaleerides resistentsuse avaldumist ka nende antibiootikumide suhtes. Arvestuslikult suurendab ravimresistentsus otseseid meditsiinilisi kulutusi USA-s 100 miljoni kuni 10 miljardi dollari võrra. Antibiootikumide maksumus, mida on vaja resistentsel mikroobi põhjustatud infektsiooni päevaseks raviks, võib USA standardite järgi võib ulatuda 500 dollarini (1).

Ravimresistentsuse olemus

Et paremini mõista ravimresistentsuse omapära ja olemust mikroobipopulatsioonis, on esitatud olulisemad seaduspärasused teesidena. Arusaadavalt on tegemist üldistustega, mille reaalses elus on hulgaliselt variatsioone.

I tees: antibakteriaalsete preparaatide kasutamisel ilmneb piisava aja möödudes mikroobidel resistentsus kasutatavate antibakteriaalsete preparaatide suhtes. Me ei oska täpselt prognoosida selle aja ketsust, see võib olla väga erinev, sõltudes mikroobi liigist,

antibiootikumist, kasutamise intensiivsusest ja veel paljudest seni selgitamata asjaoludest (6). *Staphylococcus aureus* muutus penitsilliiniresistentseks 5–10 aasta jooksul pärast penitsilliini kasutamise algust (7). Metitsilliiniresistentset *S. aureus*† (MRSA) püüti USA-s ravida fluorokinoloonidega. Umbes aasta haiglates väldanud monoterapia tulemusena kasvas kinoloonresistentsus 0%-st 80–90%-ni (8). Taolisi näiteid võib tuua veel palju, kuid neil kõigil on üks ühine joon – resistentsuse ilmnemine kasutatava preparaadi suhtes.

II tees: resistentsus on kvantitatiivselt progresseeruv protsess, s.t populatsiooni iseloomustab vektor suunaga väiksemast suuremaks; mõõtühikuks on minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK). Ravimi MIK on farmakoloogiline parameeter, mis jaotab mikroobid ravimi suhtes tundlikeks ja resistentseteks. Kui populatsioonis puuduvad resistentsed mikroobid, siis iseloomustab taolisi populatsiooni "loomulik", väikestes piirides kõikuv MIK (9). Kui selle populatsiooni MIK jääb allapoole antibiootikumikontsentratsiooni organismis, siis on need mikroobid ravim tundlikud (10). Resistentsete isendite ilmumisel hakkab populatsiooni MIK suurenema. Varem või hiljem tekib olukord, kus mikroobide MIK on suurem kui ravimi kontsentratsioon organismis. Seega on ka väike MIK-i kasv populatsioonis indikaatoriks, et eksisteerib potentsiaalne oht resistentsuse eskaleerumiseks.

III tees: mikroobipopulatsioon, mis on resistentne ühe antibiootikumi suhtes, muutub suure tõenäosusega resistentseks ka mõne teise preparaadi suhtes. Tegemist on resistentsuse akumulatsiooniga, tulemuseks on multiresistentsete mikroorganismide teke. Tänapäeval pole multiresistentsus erand, vaid reegel! Enamik hospitaaltüvesid on multiresistentsed, sageli on multiresistentsed ka väljaspool haiglat levivad haigusetekiitajad (11). Näiteks on multiresistentsed 14% Eestist isoleeritud tuberkuloositekitajatest (12). Penitsilliiniresistentne *Streptococcus pneumoniae*

(PRSP) on enamasti resistentne ka paljude teiste β -laktaamantibiootikumide (aminopenitsilliinid, I ja II põlvkonna tsefalosporiinid) ja isegi makroliidide suhtes (8).

IV tees: kui mikroobipopulatsioonis tekib resistentsus, siis ta kaob aeglaselt, kui üldse kaob. Ellujäämiseel on neil mikroobidel, kes omavad täiendavat geneetilist infot, seepärast selekteeruvad loodusliku valiku käigus välja täiendava infoga (resistentsed) mikroobid (13). Kui antibiootikume enam ei kasutata, siis eelis kaob. Siit on järeldatud, et lõpetanud teatud antibiootikumide kasutamise, peaks põhimõtteliselt taastuma mikroobide tundlikkus antibiootikumi suhtes, sest mikroob ei vaja enam seda geneetilist infot, kuna see ei anna mikroobile enam eelist. Makroliidide kasutamise piiramisele Soomes järgnes makroliidresistentsuse vähenemine *Streptococcus pyogenes*'e hulgas (14). Samal ajal on andmeid, et resistentsust determineerivad geenid, mis säilivad populatsiooni väga vähestes isendites, on piisavaks aluseks resistentsuse kiireks taastumiseks (15). Taolistest vastandlikest näidetest tulenevalt on senini lõplikult selgitamata, kas mingi antibiootikumi kasutamise piiramine vähendab resistentsust selle antibiootikumi suhtes. Selge on, et resistentsus ei kao kiiresti, selleks kulub aastaid ja isegi aastakümneid.

V tees: antibiootikumide kui objekti kasutamine mõjutab lisaks subjektile kaassubjekte ja keskkonda. Antibiootikumid on ainukesed ravimid, mille ordineerimisel tuleb arvestada, et need on mikroorganismide vahendajaks teistele inimestele ja keskkonnale (4). Antibiootikume kasutades muutub inimese mikrofloora, selektiivse surve tingimustes toimub geneetilise informatsiooni vahetus, muutunud organismid võivad vahetada peremeesorganismi, sattuda uude keskkonda, sealt edasi uuesti inimese organismi. Et viia miinimumini taolisi kõrvalmõjusid, tuleb vältida mittevajalikku ja kergekäelist antibiootikumide manustamist. Antibiootikumresistentsuse esinemissagedus on võrdeline kasutatud antibiootikumide hulgaga!

VI tees: antibakteriaalse resistentsuse probleem

Tabel 1. Mõned olulisemad antibiootikumpoliitika koostisosad antibiootikumresistentsuse eskaleerumise vältimiseks

Meetmed institutsiooni tasandil (haigla, riik)	Meetmed arsti tasandil
1. Muuta antibiootikumresistentsuse avastamise, vältimise ja likvideerimise probleem institutsiooni prioriteetseks ülesandeks, eraldada selleks vajalikud ressursid (inimesed, raha, vahendid).	1. Antibiootikume kasutada vaid näidustuse olemasolul, mitte haige nõudmisel.
2. Luua süsteem resistentsete bakterite avastamiseks haigetel ja sellest kiirelt arstile teavitamiseks (tagasiside).	2. Instrueerida haiget, nii et antibakteriaalse ravi skeemi järgitakse.
3. Töötada välja konkreetsed juhised resistentsete mikroorganismide koloniseeritud või infitseeritud patsientide avastamiseks ja ravimiseks.	3. Vältida antibiootikumide ülejääkide teket patsiendi kodus.
4. Luua süsteem, millega oleks operatiivselt võimalik avastada, registreerida ja teavitada muutustest resistentsuse trendides kas osakonna, haigla, riigi tasemel (tagasiside).	4. Viia miinimumini empiiriline antibakteriaalne ravi, määrata ravimresistentsus.
5. Täiustada sanitaarhügieenilisi meetmeid: kätepesu, kindad, barjäärimeetmed, väliskeskond jne.	5. Kasutada võimalikult kitsa spektriga antibiootikume.
6. Defineerida ravijuhised antibakteriaalse ravi ja profülaktika jaoks, lähtudes lokaalsetest tingimustest.	6. Vältida pikki ja korduvaid antibakteriaalse ravi kuure.
7. Optimeerida antibakteriaalne profülaktika ja ravi (kestus, ravimid, annused).	7. Hea infektsioonikontroll, kätepesu.
8. Parandada antibiootikumide ordineerimist hariduse ja administratiivsete meetmete abil.	

on eeskätt lokaalne, kuid samal ajal ka globaalne. Resistentsus on globaalne probleem, sest pole kohta, kus seda mingis vormis ei esineks. Kuid ennekõike on resistentsus lokaalne probleem, s.t resistentsusel on lokaalsed tunnused: tekijate ja resistentsuse iseloomulik spekter, levikuteed jne (5). Edukaks võitluseks resistentsusega peab tundma kohalikku situatsiooni. Ei piisa, kui kirjutada USA või Euroopa ajakirjadest ja käsiraamatutest maha raviskeemid ning profülaktilised meetmed. Võitlusplaani aluseks on kohalikud andmed, iseärasused, võimalused (16).

Problemaatilised bakterid

Tuntumad ravimresistentsed bakterid on saanud endale vastava nime: metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus* (MRSA), penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vankomütsiinresistentsed enterokokid (VRE), laia toimespektriga β -laktamaase produtseerivad

Enterobacteriaceae sugukonna esindajad (ESBL) ja multiresistentne *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) (8, 11). Sisuliselt on mõistete MRSA, VRE jt puhul tegemist kaubamärkidega. Sarnaselt kaubamärgiga teavitavad need lühendid paljust. Nii näiteks ei ole MRSA resistentne mitte ainult metitsilliini ja tema analoogide suhtes (oksatsilliin), vaid neisse ei toimi mitte ükski β -laktaam-antibiootikum. Lisaks β -laktamadele on MRSA väga sageli resistentne ka teiste preparaatide suhtes: aminoglükosiidid, tetratsükliinid, kinoloonid jt.

Ravimresistentsus ja looduslik valik

Ravimresistentsuse avaldumise ja ulatusliku leviku põhjuseks XX sajandi lõpus tuleks pidada nn antibiootikumide paradoksaalset toimet (4). Selle paradoksi võib sõnastada järgmiselt: parim preparaat mikroobide surmamiseks on loodusliku valiku kaudu ühtlasi parim vahend resistentsete

tüvede selektsiooniks (4, 13).

Teatud mikroobid (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *P. rettgeri*) on suutelised produtseerima nn AmpC-tüüpi β -laktamaasi (17). Selle β -laktamaasi iseärasuseks on, et seda determineerivad geenid on kõigi loetletud mikroobide genoomis, selle produktsioon on antibiootikumidega indutseeritav ja see hüdrolüüsib enamikku β -laktamidest. Tähelepanuväärne on ka AmpC-geeni süsteemis esinev kõrge mutatsioonide sagedus (10^{-5}), mille tulemusena tekivad nn stabiilselt derepresseeritud mutandid. Viimaseid iseloomustab väga suur β -laktamaasi produktsioon, seetõttu ka kõrge MIK väärtus. Kui alustada ravi AmpC-beetalaktamaasi suhtes labiilsete ja nõrkade induktoritega, milleks on III põlvkonna tsefalosporiinid (tsefotaksiim, tseftriaksoon, tsetsidiim), siis saavutame olukorra, kus nõrga indutsoonivõime tõttu β -laktamaasi palju ei produtseerita. Selle tulemusena nende bakterirakkude MIK jääb madalaks ning nad surmatakse. Samal ajal normaalses populatsioonis kõrge sagedusega (10^{-5}) tekkinud stabiilselt derepresseeritud mutandid tagavad muteerunud bakterirakkudele suure β -laktamaasi produktsiooni abil kõrge MIK väärtuse. Taolisi muteerunud rakke ei hävitata, nad paljunevad haiguskoldes, seda enam, et madala MIK väärtusega populatsioon on antibiootikumi abil hävitatud. Mõne aja pärast on haiguskoldes ülekaalus väga resistentsed mutandid ning ravi III põlvkonna tsefalosporiinidega osutub mõttetuks. Taoline stsenaarium käivitub umbes 15–50% juhtudel, sõltudes infektsiooni lokalisatsioonist jt teguritest (17, 18). Ainuke mõistlik alternatiiv oleks kasutada kas karbapneeme või siis IV põlvkonna tsefalosporiine.

Ülaltoodu on vaid üks võimalikest mehhanismidest, et näidata antibiootikumi kui loodusliku valiku faktorit. Analoogilis loodusliku valiku ehk selektsiooni mehhanisme esineb kõikjal, kus kasutakse antibiootikume (6, 15). Arusaadavalt toimub selektsioon kõige efektiivsemalt suurima

antibiootikumkasutusega kohtades, eeskätt haiglates ja loomakasvatustes. Suuremat osa toodetud antibiootikumidest tarvitatakse põllumajanduses, kusjuures 90% kasutatakse kasvustimulaatoritena ja profülaktiliste vahenditena (21). Ainuüksi USA-s kasutatakse loomakasvatustes aastas 8000 tonni mitmesuguseid antibakteriaalseid preparaate (22).

Antibiootikumide kasutamise korral on resistentsuse ilmnemine täiesti loomulik nähtus (6). Eelise saavad mikroobid, mis on suutelised antibiootikumiga keskkonnas säilima. Mikroobid paljunevad ja täidavad ka need ökoloogilised nišid (näiteks nahk, seedekulgla), mida eelnevalt koloniseerisid vähem resistentsed tüved. Sellist looduslikku valikut nimetatakse ka antibiootikumide pressiks. See press on seda tugevam, mida rohkem inimkond antibiootikume kasutab (19, 20), ja seda efektiivsem, mida rohkem inimkond antibiootikume valesti kasutab (vale ordineerimine, mittepiisav annus, ebaõige ravikuur jne).

Lahendused

Kuidas vältida antibiootikumresistentsuse eskaleerumist? See on küsimus, millele pole ühest vastust. Et tegemist on evolutsioonilise nähtusega, siis on ravimresistentsuse likvideerimine kaheldav (4). Eeskätt tuleks püüda ravimresistentsuse teket maksimaalselt aeglustada. Ideede, vaadete ja vahendite süsteemi selle saavutamiseks nimetatakse antibiootikumpoliitikaks.

Ratsionaalset antibiootikumpoliitikat ei saa kuskilt kopeerida, see peab lähtuma lokaalsest situatsioonist. Kindlasti ei ole antibiootikumpoliitika mitte ainult ravijuhised, nagu sageli arvatakse. Selle juurde kuulub ka kontroll, analüüs, korrigeeriv tegevus, administratiivsed meetmed jne (vt tabel 1). Vastavate juhiste koostamiseks võib saada häid ideid, näpunäiteid jms kirjandusest (16, 24) või ka internetist (www.cdc.gov).

Lõpetuseks

Kas võidujooksu ravimresistentsusega on üldse võimalik pikemas perspektiivis võita?

Antibiootikumid on ju bioloogilisest aspektist vaid üks loodusliku valiku elementidest, täpselt nagu temperatuur, vesi, kiirgus jpt keemilis-füüsikalised mõjurid. Ei tunta ühtegi mikroobiliiki, mille antibiootikumid oleksid maakeralt hävitanud. Küll aga on 50–60 antibiootilise aasta vältel oluliselt

muutunud mikroobide omadused ja seda inimese jaoks mitte soodsas suunas. Arvestades, et lähitulevikus ei ole oodata uute antibiootikumide hulga plahvatuslikku kasvu, on ainsaks võimaluseks muuta "käitumist". Käitumine peab olema selline, et väheneks antibiootikumide press.

Kirjandus

1. Cohen ML. Epidemiology of drug-resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science*. 1992;257:1050–5.
2. Gold SG, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445–53.
3. Moellering RC Jr. Past, present, and future of antimicrobial agents. *Am J Med* 1995;99 (suppl 6A): 11S–18S.
4. Levy SB. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. New York: Plenum press; 1992.
5. Acar J. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S17–S18.
6. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S2–S8.
7. Finland M. Changing patterns of resistance of certain common pathogenic bacteria to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1955;252:570–80.
8. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064–73.
9. Ringertz S, Olsson-Liljequist B, Kahlmeter G, Kronvall G. Species related zone diameter breakpoints to avoid interpretive errors and guard against unrecognised evolution of resistance. *Scand J Infect Dis* 1997;105 (Suppl); 8–12.
10. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26;1–12.
11. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997;337:491–2.
12. Krüüner A, Danilovitsh M, Vink K, Levina K, Ghebremichael S, Holmer SE. Molecular epidemiology of MDR-TB in Estonia: a nationwide study in 1994 and the trends through 1999. In: Future challenges for chest physicians in Europe. Abstract book. Budapest: 2000.
13. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994;264:375–88.
14. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441–6.
15. Levin BR, Lipsitch M, Perrot V, Schrag S, Antia R, Simonsen L, Walker NM, Stewart FM. The population genetics of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1): S9–S16.
16. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;275:234–40.
17. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557–84.
18. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51–9.
19. Tenover FC, McGowan JE Jr. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 1996;311:9–16.
20. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033–48.



Amaryl[®]

GLIMEPIRIID



*Annustamine
1 kord päevas¹*

*Väiksem
hüpglükeemiaoht²*

Insuliinisäästlik toime³

*Vähem kardiovaskulaarseid
kõrvaltoimeid⁴*

Uus suukaudne ravim II tüüpi diabeedi raviks

¹ Stalker DJ, et al.
Phar Res 1994; 11(suppl):S339, abn PPDM 8025

² Dilla D G, et al.
Horm Metab res 1996; 9:426-429

³ Schneider J.
Horm. Metab. Res. 28 (1996) 413-418. File nr 168

⁴ Bijlstra PJ, et al.
Selective interaction of sulphonylurea derivatives with vascular and pancreatic KATP channels in man Diabetologia 1996, 39, No. 9: 1083-1090

Täiendav informatsioon:
Pharmacia Esticast või
Aventis Pharma esindusest
Olevimägi 16
10123 Tallinn
Telefon: 6 273 488
Faks: 6 273 481

21. Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998;279:996-7.

22. Khachatourians GG. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Can Med Assoc J* 1998;159:1129-36.

23. Willams RJ, Heymann DL. Containment of antibiotic resistance. *Science* 1998;279:1153-4.

24. Schlaes DM, Gerding DN, John JF, Graig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for healthcare epidemiology of America and infectious disease society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-99.

Summary

Antibiotics and antibiotic resistance

For about 60 years, antibiotics have controlled many life-threatening illnesses, and reduced death and disease. Since then, the use of antibiotics has caused more and more bacteria to become resistant to the same elements that once defeated

them. The author reviews the causes and trends of resistance in general. Particular aspects of emergence of resistance in the bacterial population are emphasised. Some control measures that might reverse current trends are highlighted.

Tkarki@ut.ee

Loomahammustused

Eesti Arst 2000; 79(8): 498, 499, 501

Kuulo Kutsar - Tervisekaitseinspeksioon
Väino Sinisalu - TÜ närvikliinik

USA-s esineb umbes 50 000 koera- või kassihammustust aastas, neist 80% on koerahammustused. Üle 70%-l juhtudest on hammustajaks oma või mõne tuttava lemmikloom. Hammustuse ohvriks on sagedamini lapsed ja vanurid (1).

Väga sageli hammustushaavad infitseeruvad, sest loomade suu mikroflooras on rohkelt patogeenseid aeroobseid ja anaeroobseid mikroobe. Enamik anaeroobsetest mikroobidest toodab beetalaktamaase. Hammustushaavad

võivad olla infitseeritud ka teetanuse ja marutaudi tekitajatega.

Puremishaavad liigitatakse oklusiooni-, torke- ja löögihaavadeks. Oklusioonihammustusi põhjustavad tavaliselt koerad, kusjuures vigastatud koeala on jäänud pureja hammaste vahele ja kahjustuse ulatus sõltub hammustusjõust. Torkehaavad tekivad tavaliselt kassihammustuse korral, sest kassi teravad hambad võivad põhjustada sügava torkehaava. Inimese-hammustuse korral võivad esineda oklusiooni-

haavad või ka löögihaavad, kui ohvri hambad löikuvad lööja sõrmenukkidesse. Võimalikud on liigeskapsli, kõõluste või luude vigastused. Inimesehammustuse korral võib edasi kanduda B-hepatiidi või HIV-nakkus.

Umbes 80% hammustuse ohvritest ei pöördu kohe arsti poole, vaid alles siis, kui haav on põletikuline või kui on kujunenud muud tüsistused (1).

Koerahammustused tekitavad näo, kae või jala oklusioonihäda suhteliselt ulatusliku koevigastuse. Sagedamini purevad inimesi saksa lambakoer ja rotweiler, kuid ka laika ja terjer. Kuni 10% puremishaavadest infitseeruvad, infektsioon kujuneb 24–30 tunni pärast. Tekitajateks on sagedamini *Pasturella multivida* spp. ja *Pasturella canis*, kuid ka suu mikrofloorasse kuuluvad strepto- ja stafülokokid, Moraksella ja Neisseriad.

Tavaliselt hammustab või küünistab kass mänguhoos labakätt, käsivart või jalga. Puremishaavad infitseeruvad 40–80%-l juhtudest, infektsioon kujuneb välja kiiremini kui koerahammustuse puhul. Tekitajad on analoogsed koerahammustuse põletikutekitajatega.

Nii koera kui kassihammustusega levib väga patogeenne *Capnocytophaga canimorsus* – gramnegatiivne bakter (2). Ka tühise kriimustuse või vigastatud nahapiirkonna lakkumise järel võib infitseerumise korral 2–8 ööpäeva jooksul kujuneda raske septiline seisund endokardiidi-, pleuriidi- või artriidinähtudega. Võivad kujuneda vere hüübimishäired ja septiline šokk. Mikroobi, mis on tundlik penitsilliini suhtes, on isoleeritud 5% koera ja kassi infitseerunud puremishaavadest.

Inimese hammustushaava infitseerumise korral on 25% juhtudest tekitajaks *Eikenella corrodens*, mis kuulub suu normaalse mikrofloora hulka. Teisteks haigustekitajateks võivad olla alfa- ja beetahemolüütilised streptokokid, *Staphylococcus aureus*, korünebakterid ja enterobakterid. Enam kui 50%-l juhtudest on põletikutekitajateks suu normaalmikrofloora anaeroobid.

Rotihammustusalaviku tekitajad (*Streptobacillus moniliformis* ja *Spirillum minus*) levivad väikenäriliste, ka rottide ja merisigade vahendusel.

Ohvriteks on tavaliselt lapsed. Haigust iseloomustab palavik, peavalu, lihasvalu ja iiveldus. Võib kujuneda makulopapuloosne lööve ja endokardiit. Otstarbekas oleks enne haigusnähtude kujunemist profülaktiline ravi penitsilliiniga.

Hammustushaava lokaalne ravi

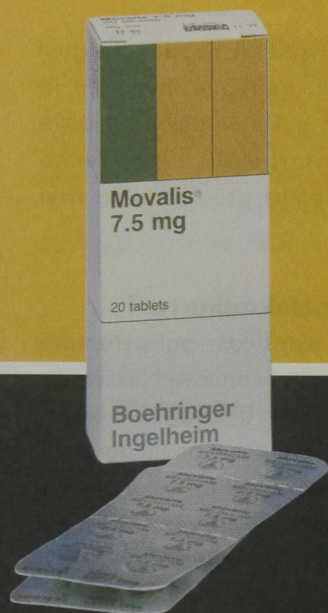
Haava esimene hoolikas puhastamine vähendab infitseerimisriski. Marutõve efektiivseks profülaktikaks tuleb haava hoolikalt pesta seebiveega. Torkehaavade puhul on näidustatud survepeetus keedusoolalahusega. Tuleb silmas pidada, et puremishaavadega võib kaasuda luumurd, kõõluste, närvide või veresoonte vigastus.

Värske haava võib sulgeda kohe pärast hoolikat puhastamist või hilise pöördumise korral ka 3–5 ööpäeva pärast, kui ei esine põletikutunnuseid (3). Oluline on hoida vigastatud jäse ülestõstetud asendis.

Puremisohvritele tuleb teha teetanuse profülaktikat. Kui põhivaktsineerimist ei ole patsiendile tehtud või kui vaktsineerimisest on möödas üle 10 aasta, peab lisaks vaktsiinile süstima ka teetanusevastast immuunglobuliini 250 IU (4). Põletikulise haava korral tuleb enne antibiootikumravi alustamist võtta proov haigustekitaja selgitamiseks, kuigi ravi alustatakse empiirilisel.

Enam tuntud loomahammustuste raviks sobib kõige paremini amokitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon (augmentiin) või doksütsükliin. Torkehaavade puhul võib võimaliku anaeroobse infektsiooni profülaktikaks ravida lisaks ka metronidasooliga. Parenteraalse ravimi manustamise vajaduse korral on esmavalikuks tsefuroksiim. Lastele ja rasedatele võib ordineerida makroliit antibiootikume – roksitromütsiini või klaritromütsiini.

Puremisohvreid ravides tuleb silmas pidada, et neid hammustanud loom võib olla marutaudi. Sellepärast on vajalik inimest purenud looma jälgida või ta surmata ning uurida marutõveantigeeni esinemist ajukoos. Koduloomade,



Movalis[®]
meloxicam

Tablett sisaldab: 7,5 mg või 15 mg meloksikaami,
20 või 50 tk pakendis

Näidustus: reumaatilised haigused,
eeskätt reumatoidne artriit,
deformeeriv osteoartroos,
anküloseeriv spondüliit

Annustamine: 7,5 - 15 mg üks kord ööpäevas,
olenevalt haiguse aktiivsusest.

Retseptiravim

Liikumises on elu

Selektiivselt põletikulist tsüklo-oksügenaas-2
(COX-2) ensüümi inhibeeriv mittesteroidne
põletikuvastane preparaat
mis ei mõjuta oluliselt füsioloogilist
tsüklo-oksügenaas-1 (COX-1)

Võrreldes senikasutatud MSPVR-tega
omab tunduvalt vähem kõrvaltoimeid
mao-sooletrakti, neerude ja trombotsüütide
(normaalne hüübivus) suhtes



Tootja: Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein
Saksamaa Liitvabariik

Esindaja: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Eesti Esindus
ja täiendav Regati pst.1, 11911 Tallinn
informatsioon tel 6 398 015, fax 6 398 020



**Boehringer
Ingelheim**

kasside ja koerte jälgimisperiood peaks olema 10 päeva. Kui selle aja vältel loom haigestub, tuleb tema ohvrile teha marutõveprofülaktikat. Teiste loomade hammustuste puhul tuleb arvestada, et Eesti oludes levitavad marutaudi metsloomad (põhiliselt kährikud, rebased) ning nende sagenenud rünnakute tõttu koduloomade ja inimeste vastu on marutõbi Eestis aktuaalne probleem. Marutõveviiruse suure virulentsuse ning inimese marutõve peaaegu 100% letaalsuse tõttu jälgib ka Maailma Tervishoiuorganisatsioon Euroopa peakorter marutõve levikut. Sellest lähtuvalt on sotsiaalministri 7. oktoobri 1999. a määrusesse nr 59 nakkushaiguste registreerimise korralduse kohta lisatud ka punkt loomahammustuste registreerimise korrast.

2000. aasta kuue kuu jooksul registreeriti Eestis 1663 loomahammustust (115,5 juhtu 100 000 isiku kohta). Linnadest ja maakondadest esines hammustusi sagedamini Tallinnas (670), Tartus ja Tartumaal (262), Ida-Virumaal (226), Põlvamaal (80) ning Narvas ja Raplamaal (mõlemas 79). Need andmed on saadud loomaründeohvrite arsti poole pöördumise alusel, tegelik loomahammustuste arv on tõenäoliselt märgatavalt suurem.

Eestis kehtiva korra kohaselt määrab marutõvevastase passiivse ja aktiivse immuniseerimise vajaduse arst, kelle poole kannatanu abi saamiseks pöördub. Infot vaktsiini, immuunglobuliini ja vajadusel ka kaitsepookimise kohta annab arstidele maakonna tervisekaitsetalitus.

Kirjandus

1. Seppänen M. Eläinten puremat. Duodecim 2000;116:1073-81.
2. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJC. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. N Engl J Med 1999;340:85-92.

3. Fleischer GR. The management of bite wounds. N Engl J Med 1999;340:138-40.

4. Peltola H. Rokotukset ja infektiotaudit. Helsinki: Kustannus Oy; Duodecim 1994:141-9, 290-9.

Summary

Management of bite wounds

In the review article the principles of management of bite wounds are discussed. Possible bacterial agents in the development of

inflammatory complications are reviewed with a special focus on the prevention of rabies in victims of bite wounds.

Väino Sinisalu
eestiarst@artsideliit.ee

Nakkushaiguste registreerimine Eestis

01.01-30.06.2000 Tervisekaitseinspeksioon, epidemioloogiaosakond

	Salmonelloosid	Sigelloos	<i>E. coli</i> soolenakkus	Kampülobakterenteriid	<i>Yersinia enterocolitica</i> enteriid	Rotaviirus enteriid	Soole täpsustatud nakkused	Soole täpsustamata nakkused	Tuberkuloos		Läkakõha	Paraläkakõha
									Kokku	Hingamis-elundite tük		
1. Tallinn	45	20	5	25	16	116	64	380	88	86	94	25
2. Harjumaa	14	12	2	4	1	22	23	61	23	22	18	2
3. Hiiumaa	1					3		12	2	2		
4. Ida-Virumaa	28	7	14	5	8	117	39	70	24	23	8	2
5. Narva	33	36				48	22	112	18	18		
6. Jõgevamaa	1				2	9	1	11			4	
7. Järvamaa	15			1	1	4	3	11	11	11	2	3
8. Läänemaa	2					8	1	4	3	2		
9. Lääne-Virumaa	19	13	9	12	5	32	11	13	29	28	14	2
10. Põlvamaa	2	1				6	8	11	11	10	7	
11. Pärnumaa	5	1		1	1	84	3	54	5	5	3	
12. Raplamaa	3			1		5	2	9	13	13	1	
13. Saaremaa	1					9	1	6	7	7	9	3
14. Tartumaa	11	3	1		1	68	2	91	29	29	102	
15. Valgamaa	1		2			6		4	7	6	18	
16. Viljandimaa	23		1			26		5	3	3	4	
17. Võrumaa	3	1	2			4	1	1	5	4		
KOKKU:	207	94	36	49	35	567	181	855	278	269	284	37

	Sarlakid	Meningokokknakkus	Süüfilis	Gonokokknakkus	Klamüüdiannakkus	Triihomoniaas	Anogen. herpes viirusnakkus	Anogenitaalsed tüükad	Habeme, peanaha seenhaigus
1. Tallinn	73		124	225	852	423	104	81	13
2. Harjumaa	18	2	11	21	53	53	7	6	
3. Hiiumaa						6			3
4. Ida-Virumaa	33		33	19	22	115	2	11	6
5. Narva	10		36	28	23	141	13	29	4
6. Jõgevamaa	4		8	2	6	37	5	3	4
7. Järvamaa	3		1	36	42	30	2	4	8
8. Läänemaa	3		4	5	105	24	2	3	5

9. Lääne-Virumaa	16	2	53	5	89	73	7	8	6
10. Põlvamaa	3		1		11	1	2		2
11. Pärnumaa	4		30	15	126	79	21	17	4
12. Raplamaa	1		3	40	6	145	3		3
13. Saaremaa	23	1	1	19		20	2	1	6
14. Tartumaa	11	1	30	35	151	224	20	34	7
15. Valgamaa	4		2	3	23	43		1	2
16. Viljandimaa	3		5	9	114	155	14	17	2
17. Võrumaa			3	2	9	55	3	6	4
KOKKU:	209	6	345	464	1 632	1 624	207	221	79

	Tuule- rõuged	Leetrid	Pune- tised	Mumps	Viirushepatiitid				Nakkuslik mononukleooos	Pedikuloos	Sügelised
					A	B	C	muud			
1. Tallinn	1 303	5	44	15	17	80	86	52	7	71	483
2. Harjumaa	331		75	4	2	10	7	1	1	15	70
3. Hiiumaa	23		2								2
4. Ida-Virumaa	549		7	3		65	23	51	1	37	124
5. Narva	307		2	1	1	28	31	9		185	198
6. Jõgevamaa	125		2				1			5	47
7. Järvamaa	103		5				2		1	1	76
8. Läänemaa	90		2	1							29
9. Lääne-Virumaa	366		28	1	1	3	1			7	36
10. Põlvamaa	91		3			2				8	23
11. Pärnumaa	181		11	1		7	9	3	6	16	169
12. Raplamaa	95		1		13	1				7	12
13. Saaremaa	244		39							13	89
14. Tartumaa	398		21	10	1	11	2	4		12	137
15. Valgamaa	312				1	1				3	45
16. Viljandimaa	278		10	5							68
17. Võrumaa	144	1	4			1		1		13	50
KOKKU:	4 940	6	256	41	36	209	162	121	16	393	1 658

	Ülem. hingamis- teede ägedad nakkused	Gripp	Puuk- entsefaliit	Puuk- borreli- oos	Lepto- spiroos	Tokso- plasmooos	HIV - tõbi	HIV- nakkus
1. Tallinn	37 240	8 919	3	18			2	4
2. Harjumaa	20 402	903		8				
3. Hiiumaa	1 309	54		1				
4. Ida-Virumaa	14 446	6 102	6	13				
5. Narva	8 635	2 629	3	13				

6. Jõgevamaa	4 845	382				2		
7. Järvamaa	5 269	664	1	1				
8. Läänemaa	3 692	116						
9. Lääne-Virumaa	11 730	1 731	1					
10. Põlvamaa	2 646	537	4	6				
11. Pärnumaa	9 827	949	5	11		1		
12. Raplamaa	4 659	773						
13. Saaremaa	3 046	349	2	12		1		
14. Tartumaa	20 451	3 100	2	22				
15. Valgamaa	3 931	826	3	1		1		
16. Viljandimaa	9 996	1 229	3	5				
17. Võrumaa	5 399	504	3					
KOKKU:	167 523	29 767	36	111	0	5	2	4

Sünnitusabi Eestis ja "Eesti haiglate arengukava 2015"

Ivo Saarma – Sotsiaalministeeriumi naistehaiguste nõunik

sünnitusabi indikaatorid, regionaliseerimine

Sünnitusabi olukorda iseloomustavad eelkõige perinataalne ja emade suremuskordaja, indikaatoritena tulevad arvesse veel asfüksia, sünnitrauma ja infektsioonide esinemissagedus vastsündinutel ning eklampsia, emakaruhtuure ja massiivse verekaotuse esinemissagedus emadel. Eesti meditsiiniline sünniregister võimaldab kõiki neid näitajaid analüüsida. Teada on, et suremuskordajad ei iseloomusta mitte üksnes sünnitusabi töö kvaliteeti, vaid näitavad ühtlasi elatustaset ning rahvatervise taset riigis (2, 3). Perinataalsuremuse struktuurist iseloomustavad varane neonataalne ja intranataalne suremuskordaja sünnitusabi enam kui antenataalne suremuskordaja, mis iseloomustab rohkem naiste tervist üldises plaanis.

Tabelist 1 selgub, et sündide arv on alates 1992. a pidevalt vähenenud, stabiliseerudes 1999. a. Üha enam sünnitusi toimub III etapi ravisutustes, 1999. a sünnitas seal 51,1% kõigist sünnitajatest. See ei ole üksnes sündide vähenemisega seotud, vaid on regionaliseerimise tulemus. Suure riskiga rasedad suunatakse sünnitama

III etapi ravisutusse.

Tabelist 2 on näha, et kui 1992. a oli perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta 19,5, siis 1999. a oli see 10,8. Eeskätt on vähenenud neonataalne ja intranataalne suremuskordaja (vt tabel 3, 4): intranataalne suremuskordaja on vähenenud 4-lt 0,9-ni ja neonataalne 9,7-lt 4,1-ni. See on seotud enneaegsete sünnituste tsentraliseerimisega III etapi ravisutustesse, neonataalse intensiivravi võimaluste paranemise ning surfaktandi kasutusele võtmisega, aga ka sünnitusabi juhtimise kvaliteedi paranemisega. 75% kõigist enneaegsetest lastest sünnib III etapi ravisutustes ning üle 50%-l alakaalulistest lastest (500–1000 g) on elulemus üle 6 päeva. Sellele vaatamata on enneaegsete laste osakaal varasest neonataalsest suremusest suur – 70% (vt tabel 5 ja 6). Seevastu antenataalne suremuskordaja on olnud stabiilne: 5–6 juhtu 1000 sünni kohta.

Ka emade suremuskordaja 100 000 elussünni kohta on oluliselt vähenenud. Arvestades, et sündide arv on

Tabel 1. Sünnitused ja emade suremuskordaja

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Eesti Vabariik	18 191	15 242	14 155	13 480	13 228	12 593	12 204	12 470
III etapi haiglad (1000 või enam sündi aastas)	7 675	6 578	6 261	6 032	5 940	5 842	6 077	6 379
%	42,2	43,1	44,2	44,1	44,9	46,4	50,0	51,1
II etapi haiglad (500–999 sündi aastas)	8 989	4 739	3 270	3 722	3 677	3 501	3 222	3 359
%	49,4	31,1	23,1	27,6	27,8	29,0	26,0	27,0
I etapi haiglad (alla 500 sünni aastas)	1 527	3 925	4 624	3 226	3 611	3 250	2 905	2 732
%	8,4	25,8	32,7	23,9	27,3	25,0	24,0	21,9
Leidlapsed	0	0	0	0	0	2	4	1
Emade suremuskordaja 100 000 elussünni kohta	22,2	33,0	56,4	51,6	0,0	15,8	16,3	24,0

väike, on siinkohal otstarbekas võrrelda 4 aasta keskmist. Perioodil 1992–1995 oli keskmine emade suremuskordaja 40,8 ja perioodil 1996–1999 vastavalt 14,0. Märkimisväärne on, et emade suremuse struktuuris on sünnitajate osatähtsus vähenenud ning kasvanud on abortide ja emakaväliste rasedustega seotud surmajuhtumite osakaal. Nii emade kui ka perinataalne suremuskordaja on Eestis olnud viimastel aastatel väiksemad kui Lätis ja Leedus. Samuti on Eestis vähenenud asfüksia ja sünnitraumade ning eklampsiate esinemissagedus.

Järelikult on Eestis sünnitusabi kvaliteet viimase 8 aasta jooksul oluliselt paranenud. Seejuures on osa suremuskordajatest kahanenud kaks ja enam korda. Vähe on riike, kus nii lühikese aja jooksul on suudetud saada selliseid tulemusi. Tsentraliseerimine on andnud positiivse tulemuse töö kvaliteedile, kuid ilmselt on see saavutanud oma optimaalse taseme. On kaheldav, kas edasise tsentraliseerimisega sünnitusabi kvaliteet enam paraneb.

II ravietaapi sünnitusmajades, kus on alla 500 sünnituse aastas, on töö kvaliteedi näitajad olnud paremad kui üle 500 sünnitusega sünnitusmajades. Nähtavasti arvestatakse seal enam kohapealseid vajadusi. Sünnitusabi kvaliteedi edasiseks parandamiseks peaks analüüsima, millest tuleneb üksikute raviastutuste oluline erinevus keskmisest. Olulisi hälbeid leiab nii II kui III etapi raviastutuste puhul. Selge on, et perinataalsuremuskordaja ja emade suremuskordaja ei

võrdsustu enne arenenud Euroopa Liidu maade tasemega, kui paraneb elatustase tervikuna ning kui seda saab kõrvutada vastavate riikide elatustasemega.

“Eesti haiglate arengukava 2015” kriitika

Eesti Naistearstide Seltsile teeb kõige rohkem muret püüe tsentraliseerida sünnitusabi 6–7 raviastutusse. Arvame, et see on ebareaalne, ilma et ei halveneks oluliselt sünnitusabi kvaliteet ja kättesaadavus. Sünnitusabi ja suur osa günekoloogiast on sisult erakorraline abi ja kättesaadavuse ajategur on oluline kriteerium, et vähendada eluohtlike tüsistuste esinemissagedust, seejuures tüsistuste ilmnemisel on arstiabi võimalused kiirabi tingimustes väga piiratud.

Projektis toodud väide, et arstiabi kättesaadavus tagatakse 70 km raadiuses 60 minutiga (edasi-tagasil?), on sisult deklaratiivne ja ebareaalne, kui arvestada Eesti maanteede olukorda maaregioonides. Veelgi enam, jättes Mandri-Eestisse 6 sünnitusmaja (günekoloogia-osakonda) keskhaiglates ja regionaalsetes haiglates, on selge, et vahemaad on piirkondades kohati suuremad kui 70 km.

WHO (Maailma Tervishoiuorganisatsioon) ja FIGO (Rahvusvaheline Günekoloogia ja Sünnitusabi Föderatsioon) on korduvalt rõhutanud sünnitusabi kättesaadavuse olulisust emade ja laste suremuse vähendamisel (4). Liigne tsentraliseerimine halvendab sünnitusabi olukorda Eestis. Sellega kaasnevad järgmised ebasoovitavad kõrvalnähud:

- väheneb koostöö naistenõuandla ja sünnitusmaja

Tabel 2. Perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta haiglatüübi järgi (sünnikaal alates 500 g)

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Eesti Vabariik	19,5	15,6	15,0	15,0	13,1	12,7	10,6	10,8
III etapi haiglad (1000 või enam sündi aastas)	21,1	17,5	17,4	20,9	17,3	14,2	13,0	12,4
%						52,0	61,2	61,0
II etapi haiglad (500–999 sündi aastas)	15,6	14,5	14,7	13,2	11,2	13,7	10,6	8,9
II etapi haiglad (alla 500 sünni aastas)	22,3	12,7	11,9	7,3	8,0	9,0	5,0	7,7

Tabel 3. Surnultsündimuskordaja 1000 sünni kohta haiglatüübi järgi (sünnikaal alates 500 g)

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Eesti Vabariik	9	8	9	7	7	8	7	6,5
sh intranataalne surm	4	3	4	2	2	3	1,2	0,9
III etapi haiglad (1000 või enam sündi aastas)	10,9	8,6	9,7	9,3	9,8	8,9	8,4	7,5
II etapi haiglad (500–999 sündi aastas)	7	8,1	9,5	6,2	6,5	9,8	8,4	5,5
II etapi haiglad (alla 500 sünni aastas)	13,1	7,4	6,9	5,4	5,3	6,8	4,7	5,5

Tabel 4. Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta haiglatüübi järgi (sünnikaal alates 500 g)

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Eesti Vabariik	9,7	7,5	6,3	7,7	5,5	4,1	3,1	4,1
III etapi haiglad (1000 või enam sündi aastas)	10,3	9	7,7	11,7	7,7	5,4	4,7	4,8
II etapi haiglad (500–999 sündi aastas)	8,7	6,5	5,3	7	4,7	4	2,2	3,3
II etapi haiglad (alla 500 sünni aastas)	9,3	5,4	5	1,9	2,8	2,2	0,3	2,2

Tabel 5. Varasel neonataalperioodil surnud laste sünnikaal (grammides)

	1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998	
	Vast-sündi-nud	%	Vast-sündi-nud	%	Vast-sündi-nud	%	Vast-sündi-nud	%	Vast-sündi-nud	%	Vast-sündi-nud	%	Vast-sündi-nud	%
Kokku	175	100	113	100	88	100	103	100	72	100	51	100	37	100
<1500	86	49,1	50	44,3	38	43,2	50	48,6	36	50	26	51	20	54
1500–2499	43	24,6	35	31	23	26,2	23	22,3	17	23,6	8	15,7	7	18,9
%		73,7		75,2		69,3		70,8		73,6		66,6		72,9

Tabel 6. 500–999 g laste varane neonataalne suremus

	1997	1998	1999
Elusalt sündinud laste arv	27	31	39
6 päeva jooksul surnud laste arv	15	12	19
Lapsed elulemusega üle 6 päeva	12	19	20
% elusalt sündinud lastest	44,4	61,3	51,3

vahel;

- suureneb haiglanakkuste risk;
- halveneb suhtlemine patsiendi ja arsti vahel.

Peresünnituste osatähtsus on Eestis praegu 50%. Tsentraliseerimisega peresünnituste osatähtsus väheneb, mis viib ema-lapse-isa psühholoogiliste aspektide eiramiseni ja sellel on negatiivne mõju sünnitusabi kvaliteedile. Suureneb kodusünnituste osakaal ja kasvab inimeste rahulolematust.

Projektis on sünnitusabi tsentraliseerimise vajadust põhjendatud asjaoluga, et sünnituste väike arv ei taga seal töötavatele spetsialistidele vajalikku töökogemust. Viidatakse uurimistöödele, mille allikaid kahjuks ei leia. Töökoormusnäitajate kasutamine on vajalik seal, kus hinnatakse majanduslikku efektiivsust. Arstide kvalifikatsiooni saab hinnata vaid personaliseeritult.

Kirjandus

1. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–1998. Tallinn; 2000.
2. Marish M. Audit in Obsterics and Gynaecology. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994.
3. Clinical Guidelines in General Gynaecology and

Hindamisel mängib olulist rolli varasem kogemus, täienduskoolitusel osalemine jm. Meile teadaolevatel andmetel ei kasuta arstide kvalifikatsiooni hindamiseks mitte ükski EL riik töökoormusnäitajaid.

Kokkuvõte

Projekti “Eesti haiglate arengukava 2015” positiivseks küljeks on, et esimest korda püütakse reguleerida eriarstiabi. Seejuures III etapi ravisutuste osas on pakutud lahendused ilmselt küllalt otstarbekad. Vaieldav on, kas sellega kaasnev kogu riigi eriarstiabi tsentraliseerimine nii suures ulatuses on põhjendatud. Väidetakse, et praegune süsteem on ebefektiivne nii majanduslikus mõttes kui töö kvaliteedi osas, kuid samal ajal ei leia projektist analüüsi, mis lubaks väita, et oodatav tulemus ja tehtavad investeeringud oleksid tasakaalus.

Summary

State of the art of obstetrics in Estonia and “Development plan of Estonian hospitals until 2015”

The audit in obstetrics shows that the indicators reflecting work in the field of obstetrics in Estonia manifest positive changes that have taken place during the last 8 years. Perinatal mortality rate per 1000 births has

declined from 19.5 to 10.8. This fall is mainly due to decrease in early neonatal mortality and intranatal mortality. The mortality rate of mothers per 100,000 live births has dropped from 40.8 to 14.0. All these indicators show that the organisation of obstetrics in Estonia is efficient.

i.saarma@fertilitas.ee

Eesti Arstide Liit ja piirkondlikud liidud – kas seame sisse lepingulised suhted?

Andres Lehtmets – EAL president

Kevadisel Eesti Arstide Liidu volikogu istungil sai esimest korda välja käidud idee keskliidu ja piirkondlike liitude vahelisest tööjaotusest kui ühest võimalikust arenguteest arstkonna huvide tagamisel. Küllap on vahepeal olnud aega järele mõelda ning mõni kuu enne sügisest volikogu istungit tundub olevat õige hetk küsimus jälle päevakorda tõsta.

Eesti Arstide Liit on loodud piirkondlike liitude ühendusena ning ka pärast liidu taasasutamist on just piirkondlike liitude roll olnud määrav. Põhikirjas toodud eesmärgid on nii keskliidul kui piirkondlikel liitudel peaaegu samad, kuid juriidiliselt on kõik piirkondlikud liidud iseseisvad. Kindlad raamid nii liidu ülesehituse kui ka juhtimise osas seab mittetulundusühingute seadus, mille alusel on nii Eesti Arstide Liit kui ka piirkondlikud liidud registreeritud. Side keskorganisatsiooniga on neil volikogu ja üldkogu kaudu. Erinevalt esimesest iseseisvusajast ei ole Eestis taasloodud Arstide Koda ehk ametiühingut ning vaatamata siin-seal kõlanud ettepanekutele on praeguses liberaalses majanduskeskkonnas ja Euroopa Liidu tööjõupoliitika valguses selle (taas)asutamine enam kui kaheldav. Ametiühingurolli on alates 1994. aastast täitnud hoopis Eesti Arstide Liit ise, pidades igal aastal palgaläbirääkimisi tööandjaid esindava Eesti Haiglate Liiduga. Ka piirkondlikel liitudel on ametiühingule omaseid funktsioone, nt ollakse abiks kollektiivlepingute sõlmimisel või ka toetuste maksmisel.

On selge, et just piirkondlike liitude huvides on delegeerida teatud ülesanded keskorganisatsioonile. Nii võiks ka edaspidi EAL ülesandeks jääda arstkonna esindamine riiklikul tasandil: siia alla käib suhtlemine nii Sotsiaalministeeriumi kui Keskhaigekassaga ning raviteenuste hinnakirja, sertifitseerimist-litsentseerimist ja seadusemuudatusi puudutavad seisukohavõtted. Järjest kasvav on EAL roll arstlike erialaseltside ja rahvusvaheliste arstlike organisatsioonidega suhtlemisel – veel sel aastal seisab ees liitumine UEMS-iga toetajaliikme staatuses. Keskorganisatsiooni ülesandeks on esindada liikmeid läbirääkimistel töö- ja palgatingimuste üle tööandjaid esindavate ühendustega. Ehkki viimastel aastatel ei saa kiidelda arvestatavate

tulemustega palgaläbirääkimistel, on selge, et see protsess peab igal juhul jätkuma. EAL peab liikmeskonnaregistrit, korraldab arstide päevi ja tellib oma liikmetele ajakirja Eesti Arst. Arstietika, arstikutse prestiiži ja kollegiaalseid suhteid puudutavad küsimused tuleb lahendada pigem keskliidu kui kohaliku liidu kaudu.

Piirkondlike liitude tegevuses oleks kesksel kohal esindada liikmeid töösuhetega seotud küsimuses. Arvestades Eesti tervishoiusüsteemi eripalgelisust, on nende küsimuste lahenduse võti just kohalikul tasandil. Ka mitmesuguste toetuste maksmine on piirkondliku liidu ülesanne, samuti seltsi- ja kultuuriürituste korraldamine.

Et nii EAL kui ka piirkondlikud liidud on iseseisvad juriidilised isikud, tuleks selline ülesannete jaotus formaliseerida koostöölepinguga. Leping võimaldab täpselt sõnastada vastastikused õigused ja kohustused ning tunnistada samas iseseisvate organisatsioonide suveräänsust.

Ülesannete jaotuse täpsustamine on esmaseks eelduseks ka ühesuguse liikmemaksu kehtestamisel. Kindlasti saab täpselt fikseerida keskorganisatsioonile laekuva osa suuruse: EAL tegevuskulud on täpselt määratletavad ja eelarve kinnitab üldkogu. Piirkondlikule liidule jäävad vabad käed temale laekuva osa suuruse kehtestamisel. Viimane sõltub muuhulgas näiteks sellest, kas soovitakse oma liikmetele maksta lisatoetust haiguse, ümberõppe või täienduskoolituse korral jne.

On rida küsimusi, mida saab omavahelises koostöölepingus eraldi läbi vaadata. Liikmemaksu kogumine, raamatupidamisaruanded jms võib väiksema liikmeskonnaga piirkondlikule liidule olla üle jõu käivaks koormaks – nii on mõeldav delegeerida vastastikusel kokkuleppel osa funktsioone keskliidule.

Võib-olla tundub selline lepingute sõlmimine veidi võõras: seni on kõik toimunud ka ilma paberit määrimata. Usun siiski, et õigusriigile kohaselt on igasuguse koostöö aluseks leping ja see aitab vältida arusaamatusi. Ehk on siintoodu väikeseks impulsiks, et arutleda ka Arstide Liidu ülesannete ja eesmärkide üle. Nagu alati on kõik ettepanekud teretulnud.

lehtmets@online.ee

KÜÜNTE SEENHAIGUS ON RAVITAV



Üks kapsel 150 mg üks kord nädalas

DIFLUCAN[®]

flukonasool



DIFLUCAN[®]

flukonasool

Üks kapsel 150 mg üks kord nädalas

ON EFEKTIIVNE erinevate seeneliikide puhul. ① ② ③

Dermatofüüdid

Trichophyton rubrum
Trichophyton mentagrophytes
Trichophyton violaceum
Epidermophyton floccosum
Microsporum canis
Microsporum audouinii

Pärmseened

Candida albicans
Teised *Candida* liigid
Malassezia furfur

JA OHUTU - Ka pikaajase Diflucan[®] ravi jooksul ei esinenud patsientidel kliiniliselt olulisi kõrvalnähte. ④

KÜÜNTE SEENHAIGUSE RAVIS

Lühikokkuvõte toote omadustest, täielik ravimi informatsioon vt. Pharmacia Estica

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Kapslid sisaldavad 150 mg flukonasooli.

Näidustused. Flukonasoolile tundlike seente poolt põhjustatud seeninfektsioonid.

Annustamine. Onühhomükoosi (*Tinea unguinum*) raviks on sobiv annus 150 mg DIFLUCAN'i üks kord nädalas. Ravikuuri tuleb jätkata kuni nakatunud küüs on asendunud uuega. Ravikuur on väga erineva pikkusega, kõikudes 3...12 kuu vahel.

Vastunäidustused. Ülitundlikkus flukonasooli jt. asoolide suhtes.

Rasedus ja imetamine. Ravimi kasutamisest raseduse ajal tuleks hoiduda. DIFLUCAN'i ei tohi imetamise ajal kasutada.

Omadused ja farmakokineetika. DIFLUCAN on fungistaatiline toimega triasool, mis pidurdab seeneraku ergosterooli sünteesi ning kahjustab sellega seeneraku membraani. DIFLUCAN toimib valikuliselt seeneensüümidesse, kuid ei mõjuta makroorganismi steroidide sünteesi. Suukaudsel manustamisel imendub DIFLUCAN hästi. Imendumine ei sõltu toidust. DIFLUCAN'il ei ole kantserogeenset toimet.

Kõrvaltoimed. Sageasemateks kõrvaltoimeteks võivad olla seedetrakti häired nagu iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus ja meteorism ning nahalööve.

Koostoimed. DIFLUCAN'i koosmanustamisel varfariiniga pikeneb protrombiiniaeg. DIFLUCAN'i toimel pikeneb sulfonüüluurea preparaatide poolväärtusaeg. DIFLUCAN'i ja hüpotiiasiidi koosmanustamisel suureneb diureetikumi kontsentratsioon veres. DIFLUCAN'i koosmanustamisel fenütoiiniga ja tsüklosporiiniga on soovitatav jälgida nende kontsentratsiooni plasmas. DIFLUCAN'i suurema annuse mitmekordne kasutamine koos hormonaalsete kontratseptiividega tugevdab kontratseptiivide toimet. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel tuleb suurendada DIFLUCAN'i annust. Patsiente, kellele manustatakse suuri teofülliini annuseid samaaegselt DIFLUCAN'iga, tuleb jälgida teofülliini toksilisuse suhtes. DIFLUCAN'i manustamine koos toidu, tsimetidiini, antatsiididega või samaaegselt kiiritusraviga ei mõjuta oluliselt DIFLUCAN'i imendumist.

Enne DIFLUCAN'i määramist patsiendile tutvuge täieliku informatsiooniga ravimi kasutamise kohta!

① Faergemann, J et al: Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toenails with fluconazole 150 mg once weekly. Data on file, Pfizer Inc.

② Widfeuer A. et al: Mycoses 35. Suppl. (1992) p. 65-68

③ Data on file, Pfizer Inc.

④ Montero-Gei F., Robles-Soto M., Schlager H.: An open study of the efficacy and safety of fluconazole in the treatment of the onychomycosis.

Pfizer H.C.P. Corporation Eesti
Pirita tee 20
10127 Tallinn
Tel.: 6 405 328; faks: 6 405 327



IN MEMORIAM

Aksel Eist

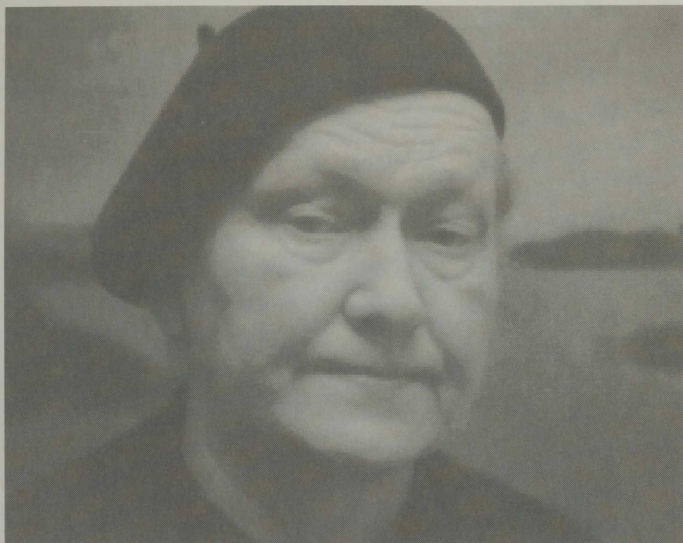


Pikaaegse ja kurnava haiguse tagajärjel lahkus 21. juulil 2000 manalateele arst ja maalikunstnik Aksel Eist.

Aksel Eist sündis 18. septembril 1930.a. Paide linnas käsitöölise perekonnas. 1963.a. lõpetas ta TRÜ arstiteaduskonna raviosakonna ja asus tööle psühhiaatrina Tartu Psühhiaatriakliinikus spetsialiseerudes narkoloogiale. Hiljem töötas ta psühhiaatrina Tartu närvikliinikus.

Kogu elu oli kolleeg A. Eist teiseks kutsumuseks maalikunst. Üheaegselt õpingutega arstiteaduskonnas omandas ta kunstihariduse Erich Arraku ateljee-studios Tartus. Tema jaoks olid elus ühtmoodi tähtsad nii meditsiin kui maalikunst, kuigi elatist teenis ta arsti ametiga. Aegamööda tuli ka tunnustus maalikunstnikuna ja 1989.a. võeti ta vastu Eesti Kunstike Liitu. Järgmisest aastast loobus A. Eist arsti ametist ja jätkas vabakutselise kunstnikuna. Tema armastatumad teemad on olnud natüürmort, portree- ja maastikumaal.

Kunstiadlane Rait Toompere iseloomustas A. Eist'i kunstnikuna järgmiselt: "Aksel Eist ei ole tsivilisatsiooni ja selle dekoratsioonide maalija. Teda huvitab dekoratsioonidetagusesse maailma, looduse kui emaine juurde. Inimene A. Eist portreedel ei ole tavaliselt see, kellena ta tahab näida, vaid psühholoogiliselt väga täpselt tajutud ja mõtestatud kogumulje isiksusest. Natüürmortides ta ehitab justkui omaenda tsivilisatsiooni, otsides loodusest ja tsivilisatsiooni varasematest dekoratsioonidest haruldase vormiga esemeid. Programmilise tähtsusega olid Aksel Eist'i loomingus Norra maalid. Ta maalis end Norra randadele pilt pildi, sümbol sümboli järel justkui kirjutades esseed. Tema maalides ei tiksu tsivilisatsiooni kell, vaid looduse aeg, mida mõõdavad ookeanilaine, päikesetõus ja -loojang."



Kunstnik Aksel Eist osales 1965.a. alates pidevalt Tartu kevad- ja sügisnäitustel, aastatel 1968 – 1991 ka vabariiklikel näitustel. Tema loomingut tutvustati Ars Estonica näitustel 1988.a. Helsingis ja Tampere. Alates 1970.a. oli ta regulaarselt korraldanud personaalnäitusi Tartus ja Tallinnas.

Tema tööd on Eesti Kunstimuuseumi, Eesti Kunstifondi, Tartu Kunstimuuseumi, TÜ Raamatukogu ja Tallinna Tervishoiumuuseumi kogudes. A. Eist'i töid on paljudes erakogudes Eestis ja väljapool Eestit, sealhulgas Norras, Rootsis, Soomes, Hollandis ja Saksamaal.

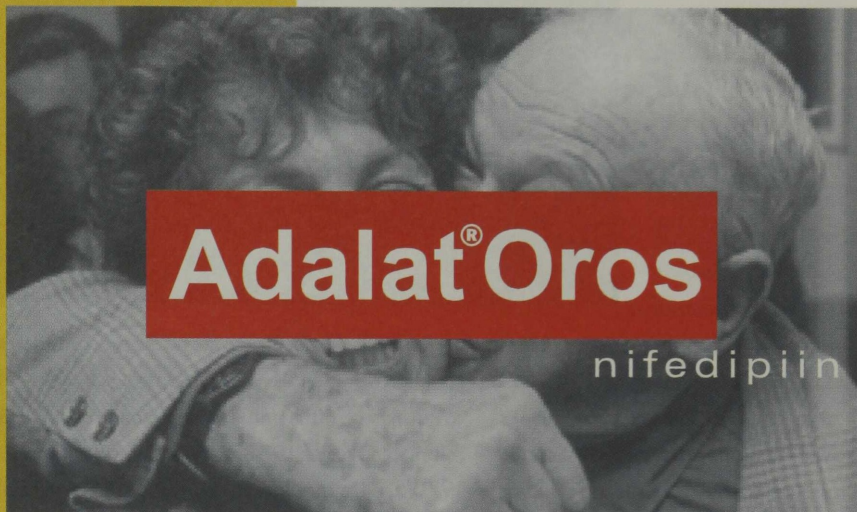
Põhjamaade Ministrite Nõukogu omandas mitmed A. Eist'i Norra maastikumaalid ja need on eksponeeritud selle Eesti esinduste ruumides Tallinnas ja Tartus.

Surm viis meie keskelt südamliku, mõistva, kaastundliku ja abivalmis, kolleegi ja arsti ning pühendunud kunstniku. Veel Aksel Eist'i eluajal kavatses Tallinna Tervishoiumuuseum korraldada kunstniku 70-sünnipäevale pühendatud personaalnäituse. Saatuse tahtel on septembris avatav näitus kunstniku mälestusnäituseks.

Kõikidel kolleegidel on võimalus tutvuda omalaadse kunstniku ja arsti-kolleegi loominguga. Mõtestades oma maalides inimest, maailma ja esemeid lõi Aksel Eist oma loominguga portree ka endast.

Kolleegid Tartu närvikliinikust

**Kas
teate
nende hea tuju
saladust?**



1) Zanchetti A et al. J of Hypertens, 1994, 12 (suppl 5): S23-S27.
2) Phillips RA et al. J Cardiovasc Pharmacol 1992, 19 (Suppl 2): S28-S34.
3) Habib GB, Mann DL, Zoghbi WA. Am Heart J 1994, 128-2: 333-343.

- 1** Ühekordse ööpäevase annusega saadakse kumuleerumisohuta toime, mis kestab kuni 36 tundi.¹⁾
- 2** Ravi vähendab märkimisväärselt vasaku vatsakese massiindeksit (LVMI).²⁾
- 3** Vasaku vatsakese hüpertroofia regressioon saavutatakse süstoolset funktsiooni halvendamata.³⁾

Tootja: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Saksamaa

INN: Nifedipinum

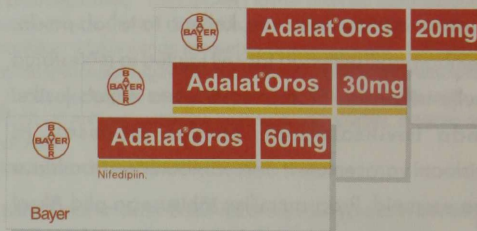
Ravimvorm ja toimeaine sisaldus:

Adalat® Oros 20, 30, ja 60 mg retardtabletid N28 ja N98

Näidustused: Hüpertooniatõbi.

Stabiilne stenokardia.

Adalat® Oros on retseptiravim.



Lisainfo: Pharmaca Estica'st ja Bayeri esindajalt:

Betooni 9, Tartu 51014

tel: 27 307 802, GSM 250 35 991, fax: 27 307 802

Bayer 

2000

MEDIFAR

27.-29. september
Tallinnas
Eesti Näituste
Messikeskuses
Pirita tee 28

**Suurim
meditsiinimess Eestis
korraldajad**

 **EESTI NÄITUSED**



EESTI ARSTIDE LIIT

Mess on avatud C-hallis

27.09 11.00 - 18.00

28.09 10.00 - 18.00

29.09 10.00 - 16.00

Erialaseltside ja Eesti Arstide Liidu koosolek

B-paviljoni seminariruumis

27.09 kell 14.00

päevakorras

1. Arstierialade nimistu arutelu
2. EAL liitumisest UEMS-ga

Konverents **Eesti Geenivaramu projekt**

A-paviljoni konverentsisaalis

28.09 kell 11.00 15.00



Tead ja usaldad

Nifedipin-ratiopharm 20 *Nifedipinum*

Annustamine:

Näidustused

Krooniline stabiilne stenokardia

Essentsiaalne hüpertensioon

Ravimi soovitatav annus

20 mg 2 korda päevas, võib suurendada kuni

40 mg 2 korda päevas

20 mg 2 korda päevas, võib suurendada kuni

40 mg 2 korda päevas

Pakend: Pakendis 30 retardtabletti. Retseptiravim.



Müügiloa hoidja: ratiopharm GmbH, Saksamaa. **Tootja:** Merckle GmbH, Saksamaa. **Täiendav informatsioon:** AS Pharmaceutical Marketing Services Tallinn, Põllu 89 b, 10 920 Tallinn; Tel. 6777 921, faks. 6777 918 või Pharmaca Estica`st

SINU TERVISE NIMEL

ratiopharm

8

B

1875

dse

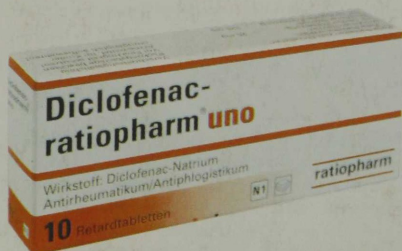
Diclofenac-ratiopharm

Diclofenacum



Tõhus põletiku- ja valuvastane ravim

- manustamine 1 kord ööpäevas
- kiire toime algus
- efektiivne plasmakontsentratsioon ööpäeva vältel
- tabletil uudne Geomatrix struktuur (vt. Come et al., 1993; Come et al., 1994)



Ravimvorm ja toimeaine sisaldus: 1 retardtablett sisaldab 25 mg kiiresti vabanevat diklofenaknaatriumi ja 125 mg aeglaselt vabanevat diklofenaknaatriumi. **Näidustused:** valu, reumaatilised haigused.

Pakend: Pakendis 10 retardtabletti.

Retseptiravim.

Müügiloo hoidja: ratiopharm GmbH, Saksamaa

Tootja: Merckle GmbH, Saksamaa

Täiendav informatsioon: AS Pharmaceutical Marketing Services Tallinn, Põllu 89 b, 10 920 Tallinn; Tel. 6777 921, faks. 6777 918

SINU TERVISE NIMEL

ratiopharm