

**Difterija** je akutna infekcija uzrokovana toksin-producirajućim sojevima bakterije *Corynebacterium diphtheriae*. Bolest se najčešće prezentira u dva klinička oblika: kao upala ždrijela kod koje se stvaraju psudomembranozne naslage ili kao kožna difterija koja je karakterizirana nespecifičnom infekcijom kože. Toksin je odgovoran i za nastanak većine komplikacija difterije kao što su miokarditis, polineuropatije, nefritis ili trombocitopenija. Sojevi *C. diphtheriae* koji ne proizvode toksin mogu uzrokovati blagi do teški eksudativni faringitis. Druge manifestacije netoksogenih infekcija sa *C. diphtheriae* uključuju kožne lezije, endokarditis, bakterijemiju i septički artritis.

**Dijagnoza** se postavlja klinički, a potvrđuje izolacijom uzročnika iz kliničkih uzoraka (bris ždrijela, ili bris pseudomembrane, nazofarinska, rane ili kožnih lezija) te ispitivanjem toksikogenosti. Za uzgoj bacila u kulturi uzorak bi bilo idealno uzeti od ispod membrane, ili je potrebno uzeti samu membranu. PCR testom može se u roku od nekoliko sati otkriti prisutnost gena za toksin, ali potvrda ekspresije toksina mora se provesti pomoću Elek testa. Ako se sumnja na *C. diphtheriae* potrebno je upozoriti laboratorij.

**Rezervoar** *C. diphtheriae*: čovjek

**Inkubacija**: obično 2-5 dana, moguće i duže

**Prijenos**: kapljični, bliskim kontaktom sa oboljelim osobom ili kliconošom (sekretima orofarinksa ili kožnim promjenama); rijetko indirektno predmetima kontaminiranim izlučevinama iz lezija inficirane osobe. Svježe mlijeko može biti vehikulum. Loša osobna higijena i velika gustoća smještaja ljudi na nekom prostoru doprinosi širenju kožne difterije.

**Zaraznost**: dok bacili ne nestanu iz izlučevina ili lezija bolesnika; obično 2 tjedna ili manje, rijetko kod respiratorne difterije i više od 4 tjedna. Rijetko kronični kliconoša može izlučivati uzročnika 6 mjeseci pa i duže. Učinkovita antibiotska terapija odmah prekida izlučivanje.

**Klinička slika**: Nakon nespecifičnog prodromalnog perioda u trajanju od 12 do 24 h, u bolesnika se razvija blaga grlobolja, disfagija, blago povišena tjelesna temperatura i tahikardija. U djece su česti mučnina, povraćanje, tresavica i vrućica. Ako se radi o soju koji stvara toksin, u području tonzila se stvara karakteristična membrana. Ona je u početku nalik na bijeli sjajni eksudat, no tipično postaje prljavo siva i drži se za podlogu, tako da njezino odstranjivanje uzrokuje krvarenje. Lokalni edem može izazvati očito oteknuće vrata (bikovski vrat), promuklost, stridor i dispneju. Membrana se može proširiti na grkljan, dušnik i bronhe te može djelomice začepiti lumen ili se iznenada odvojiti dovodeći do potpune opstrukcije.

Do kožnih promjena tipično dolazi na ekstremitetima i različitog su izgleda, te ih se često ne može razlikovati od kroničnih kožnih bolesti (npr. ekcem, psorijaza, impetigo). Tipični su bol, osjetljivost i eksudat. Ako se stvara egzotoksin, promjene mogu biti neosjetljive. U 20 do 40% slučajeva dolazi do istodobne nazofaringealne infekcije.

U slučaju pojave drugih komplikacija, simptomi miokarditisa se obično javljaju od 10. do 14. dana bolesti, no mogu se pojaviti bilo kada u razdoblju od 1. do 6. tjedna. Zahvaćanje živčanog sustava obično započinje u 1. tjednu bolesti, bulbarnom paralizom koja uzrokuje disfagiju i nazalnu regurgitaciju. Periferna se neuropatija pojavljuje od 3. do 6. tjedna. Ona je i motorna i osjetna, premda prevladavaju motorni simptomi. Do povlačenja dolazi nakon više tjedana.

**Prevenција:** Cijepljenje je jedina učinkovita metoda prevencije bolesti posredovane toksin-producirajućom *C. diphtheriae*. Pojava bolest kod potpuno cijepljenih osoba vrlo je rijetka. Cjepivo učinkovito štiti od učinaka egzotoksina koji proizvode *C. diphtheriae* i *C. ulcerans*, iako cijepljene osobe mogu biti asimptomatski nositelji bakterije koja proizvodi toksine. Sama infekcija i preboljenje ne osiguravaju imunost, stoga se bolesnici nakon oporavka trebaju cijepiti.

**Izolacija i liječenje:** Potrebna je izolacija bolesnika uz mjere predostrožnosti glede prijenosa dišnim putem i dodirrom te ju se mora nastaviti sve dok dva uzorka za kulturu, uzeta 24 i 48 h nakon prestanka antibiotskog liječenja ne budu negativna.

Za liječenje oboljelih sa respiratornim oblikom difterije potrebno je primijeniti antitoksin nakon uzimanja uzoraka za laboratorijsku dijagnostiku, bez čekanja potvrde radi li se o toksin-producirajućem soju jer antitoksin neutralizira samo toksin koji se još nije vezao za stanice. Prije davanja antitoksina potrebno je provesti test preosjetljivosti na antitoksin.

Oboljele se uz primjenu antitoksina liječi i antibioticima, penicilinom ili eritromicinom. Bolesnici obično nisu zarazni 48 sati nakon primjene antibiotske terapije. Po završetku terapije potrebno je potvrditi eliminaciju uzročnika sa 2 uzastopna nalaza kulture iz uzorka ždrijela i/ili nazofarinksa. Prvi uzorak uzima se 24 sata nakon završetka antibiotske terapije, a drugi sa razmakom od 24 sata od prvog uzorka.

Prema smjernicama SZO, primjena antitoksina kod kožne difterije ima ograničenu vrijednost. U većine oboljelih sa kožnim oblikom, malo je vjerojatna apsorpcija velike količine toksina i stoga se kod ovog oblika bolesti rizik od davanja antitoksina procjenjuje većim nego korist. Oboljele se liječi primjenom antibiotske terapije, a ulogu u liječenju može imati i kirurški debridman rane.

### **Postupak u slučaju pojave sumnje na difteriju**

- Izolacija oboljelih ili osoba sa sumnjom na respiratornu difteriju uz mjere kapljične izolacije
- Izolacija oboljelih ili osoba sa sumnjom na kožnu difteriju uz mjere kontaktne izolacije
- Svi potvrđeni slučajevi trebaju biti u izolaciji do dobivanja dva uzastopna negativna uzorka kultivacije
- Prijava sumnje/oboljenja nadležnoj epidemiološkoj službi te prikupljanje dodatnih podataka o oboljelima
- Liječenje i primijena antitoksina prema kliničkim smjernicama
- Dezinfekcija svih predmeta u kontaktu sa bolesnikom i njegovim izlučevinama, završno čišćenje
- Potvrđene i vjerojatne slučajeve potrebno je cijepiti ili docijepiti nakon oporavka, ovisno o prethodnom cijepljenom statusu

### **Postupak s kontaktima**

- Svim bliskim kontaktima, pogotovo onim u izravnom kontaktu sa orofaringealnim izlučevinama ili sadržajem kožnih promjena koji prilikom pregleda, skrbi ili kontakta

nisu nosili propisnu OZO treba uzeti bris nosa i grla i kultivirati na *C.diphtheriae* te ih staviti pod zdravstveni nadzor 7 dana

- Odrasle kontakte oboljelih koji rukuju s hranom (posebice mlijekom) ili su u bliskom kontaktu s necijepljenom djecom sve do bakteriološkog nalaza odnosno potvrde da nisu kliconoše potrebno je udaljiti s radnog mjesta
- Primijeniti postekspozicijsku antibiotsku profilaksu: doza benzatin penicilina im. jednokratno (600 000 jedinica za mlađe od 6 godina i 1.2 milijuna i.j. za osobe  $\geq$  6 godina ili 7-10 dana eritromicina per os 40 mg/kg/dan za djecu, 1 gram/dan za odrasle svim kontaktima u kućanstvu bez obzira na cjepni status)
- Prethodno cijepljeni kontakti trebaju primiti booster dozu cjepiva koje sadrži toksoid difterije ako nisu cjepivo primili zadnjih 5 godina. Necijepljenim kontaktima ili onima kod kojih nije poznat cjepni status dati primarno cijepljenje (vrsta cjepiva ovisno o dobi i zdravstvenom stanju, kontraindikacijama)
- Provjera cjepnog statusa zdravstvenih djelatnika koji skrbe za oboljele te po potrebi cijepljenje / docjepljivanje
- U slučaju pojave bolesti u imigrantskom kampu ili prihvatnom centru potrebno je procijeniti cjepni status svih zaposlenika centra i svih korisnika zajedničkog smještaja te po potrebi provesti primarno cijepljenje tj. docjepljivanje
- Po mogućnosti smanjiti gustoću smještaja u prihvatnom centru ukoliko se utvrdi da je smještaj prenapučen

Kliconoše ne trebaju dobiti antitoksin. Nakon 3 dana liječenja, osobe koje su kliconoše se mogu vratiti na posao, dok se antibiotska terapija još provodi. Kulture treba ponoviti  $\geq$  2 tjedna nakon okončanja liječenja antibioticima. Kliconoše koje je nemoguće nadzirati trebaju dobiti benzatin penicilin G a ne eritromicin, zbog suradljivosti.

**S obzirom na zabilježeni veći broj slučajeva difterije među migrantskom populacijom u nekoliko europskih država posljednjih mjeseci, osobama koje zbog prirode posla dolaze u bliski kontakt s većim brojem migranata (npr. policija, zdravstveni djelatnici, djelatnici u prihvatnim centrima i sl.) preporučljivo je da se docijepi protiv difterije (kombinirano cjepivo protiv difterije i tetanusa), ako je prošlo više od deset godina od zadnjeg cijepljenja protiv ove bolesti.**

**Također, liječnici i drugi zdravstveni djelatnici primarnog kontakta pozivaju se da zbog ove veće učestalosti difterije (uglavnom kožne, iako su zabilježeni i slučajevi respiratorne difterije) među migrantskom populacijom, uzmu diferencijalno dijagnostički i difteriju u obzir ako je klinička slika u osobe kompatibilna s prethodno navedenom.**

**Podsjećamo da zdravstveni djelatnik treba svaku sumnju na difteriju odmah telefonski dojaviti teritorijalno nadležnom epidemiologu.**