

Tatjana Pokrajac¹

Bioterrorizem

Bioterrorism

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bioterorizem, biološko orožje

Bioterrorizem je ogrožanje zdravja prebivalstva z umetno povzročenimi epidemijami bakterijskih nalezljivih bolezni, kot so antraks, kuga, kolera, tularemija, bruceloza, botulizem, z nekaterimi virusnimi povzročitelji, kot so virus črnih koz, virusi hemoragične vročice (ebola, marburg, lasa in machupo), z rikeciziami ali s sistemskimi mikozi. Članek zajema analizo mikrobioloških povzročiteljev, ki so zanimivi za bioterorizem, ter možnosti zagotavljanja učinkovitega preventivnega ukrepanja (preventivni ukrepi v okviru varovanja javnega zdravja, cepljenja, zakonski predpisi o varovanju javnega zdravja in pripravljenosti na bioterorizem) in ukrepanja, ko do bioterorističnih akcij pride: vključitev zdravstvenega sektorja – epidemiologov, infektologov in mikrobiologov, vseh sil zaščite (enote in službe društev ter drugih nevladnih organizacij), gospodarskih družb, zavodov, organizacij, enot, službe in organov civilne zaščite, policije, slovenske vojske. Namen prispevka je oceniti ogroženost zaradi bioterorizma in na podlagi ocene ogroženosti, razpoložljivih sil in sredstev za zaščito predlagati zaščito, reševanje in pomoč.

ABSTRACT

KEY WORDS: bioterorism, biological warfare

Bioterrorism is an attack on the health of the general population through an artificially induced epidemic of bacterial infectious diseases such as anthrax, plague, cholera, tularemia, brucellosis or botulism, and certain viroses, such as Ebola, smallpox etc., along with rickettsioses or systemic mycoses. This article includes an analysis of microbiological agents which are of interest for bioterrorism and the possibility of providing efficient preventative action (e.g. preventative measures in the context of public health protection, vaccination, legal regulations on the public health protection and preparedness for bioterrorism) and measures in the case bioterrorism actually occurs (e.g. inclusion of the health sector, in particular epidemiologists, infectious disease specialists, and microbiologists, as well as all defense forces, such as units and service of associations and other NGOs, along with commercial companies, institutes and other organisations, and units, services of Civil Defense, Police and the Slovenian Army. The purpose of the study was to assess the threat of bioterrorism and to propose protection, rescue and assistance on the basis of risk assessment, the available forces and resources.

¹ Asist. dr. Tatjana Pokrajac, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana; tatjana.pokrajac @vz-rs.si

UVOD

Terorizem je metoda delovanja, ki uporablja ustrahovanje, grožnje in nasilje. Dejansko gre za politično orožje oz. politično delovanje. Pri bioterorizmu gre večinoma za vnašanje bolezni na območje, ki ga obvladuje nasprotnik, ali pa za napad s povzročitelji bolezni na specifične tarče s posebnim strateškim ali velikim družbenim pomenom (1, 2). Biološko orožje uvrščamo med orožja za množično uničenje. Gre za bistveno cenejše orožje od jedrskega ali celo kemičnega. Računajo, da bi večji napad z biološkim orožjem stal vsaj milijon dolarjev (3). Tovrstni napad lahko povzroči takojšnjo neposredno škodo (npr. približno 30 % obolelih za črnimi kozami umre), vsesplošno paniko in hude kasnejše posledice (3, 4). Ameriški akademiki so na podlagi simuliranega napada z virusom črnih koz izračunali, da bi lahko v dveh tednih po napadu na sodobno družbeno okolje umrlo 2500 ljudi (1). Pred

takim napadom se je mogoče zaščititi s cepljenjem ogrožene populacije (1).

RAZVRSTITEV BIOLOŠKIH AGENSOV

Posamezne mikrobiološke povzročitelje, ki so zanimivi za bioterorizem, razvrščamo v tri kategorije.

Kategorija A zajema povzročitelje, ki visoko ogrožajo nacionalno varnost, se z lahkoto razširijo ali prenesejo s človeka na človeka, povzročajo veliko umrljivost, imajo velik vpliv na javno zdravje, lahko povzročajo paniko med prebivalstvom, imajo velik socialni vpliv ter zahtevajo posebne aktivnosti na področju pripravljenosti. Drugi visoko rizični povzročitelji so tisti, ki se razmeroma lahko razširjajo, povzročajo zmerno obolevnost in nizko umrljivost, zahtevajo specifične diagnostične metode in okrepijo epidemiološko spremljanje (kategorija B). V kategoriji C spadajo tisti

Tabela 1. Posamezni mikrobiološki povzročitelji in bolezni, ki jih le-ti povzročajo, razvrščeni v tri kategorije (7).

Kategorija	Povzročitelj	Bolezen
A	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraks
	<i>Clostridium botulinum</i> toksin	Botulizem
	<i>Yersinia pestis</i>	Kuga
	<i>Variola major</i>	Koze
	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemija
	Virusi hemoragične vročice (ebola, marburg, lassa, machupo)	Hemoragična vročica
B	<i>Brucella</i> spp.	Bruceloza
	<i>Clostridium perfringens</i>	Plinska gangrena in zastrupitev s hrano
	<i>Salmonella</i> spp.	Salmoneloza
	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Driska, hemolitični uremični sindrom
	<i>Shigella</i>	Šigelozna
	<i>Burkholderia mallei</i>	Smrkavost
	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Melioidoza
	<i>Chlamydia psittaci</i>	Psitakozna
	<i>Coxiella burnetii</i>	Vročica Q
	Stafilokokni enterotoksin B	Zastrupitev s hrano
	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Pegavica
	Alfavirusi (venezuelski, vzhodni in zahodni konjski encefalitis)	Virusni encefalitis
	<i>Vibrio cholerae</i>	Kolera
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Kriptosporidioza
C	<i>Virus Nipah</i>	Virusni encefalitis
	<i>Hantavirus</i>	Hemoragična vročica z renalnim sindromom

povzročitelji, ki so zlahka dosegljivi, se jih lahko enostavno izdela in razširja, povzročajo veliko obolevnost, umrljivost in imajo ogrožen vpliv na zdravje (5–7). V tabeli 1 so posamezni mikrobiološki povzročitelji in bolezni, ki jih le-ti povzročajo, razvrščeni v tri kategorije.

POVZROČITELJI

Bacillus anthracis

Bacillus anthracis je prvi izoliral in opisal Robert Koch že leta 1867. *B. anthracis* je po Gramu pozitivna bakterija, in sicer so to 1 µm široki in 3–5 µm dolgi bacili. Celice te fakultativno anaerobne bakterije so negibljive, kapsulirane in tvorijo kratke verižice. Včasih imajo centralno ležečo sporo, kadar je prisoten kisik, če bakterija raste v kulturi ali zemlji. Spore ne nastanejo v krvi ali tkivu živali. *B. anthracis* raste pri 37 °C na krvnem agarju v velikih kolonijah velikosti 2–5 mm, brez hemolize. Ker imajo kolonije nazobčan rob, so jih primerjali z meduzino glavo. Bacil tvori katalazo, reducira nitrate in je občutljiv za penicilin. Polipeptidna kapsula je glavni virulentni dejavnik. *B. anthracis* izloča toksin, ki je sestavljen iz treh proteinov in po sestavi sodi med toksine A-B. Skupno delovanje vseh treh proteinov, ki sestavljajo antraksov toksin, povzroči močan edem in nekrozo tkiva (6, 8).

Bakterijo identificiramo pod mikroskopom z barvanjem po Gramu, na krvnem agarju prepoznamo kolonije, tvorjenje spor na zraku in gibljivost. Identifikacijo lahko potrdimo s specifičnimi protitelesi z metodo neposredne imunofluorescence. Okužbo z *B. anthracis* moramo prijaviti najbližjemu referenčnemu mikrobiološkemu laboratoriju, da okužbo potrdi (6).

Okužba se pri ljudeh razvije na tri načine, odvisno od poti vstopa bacilov v telo. Najpogostejša je kožna oblika. Pojavi se največkrat drugi ali tretji dan po okužbi, navadno na rokah, kjer bacili vstopijo skozi kožne ranice. Kaže se kot neboleča, mozolju podobna pustula, ki se lahko hitro širi. V njeni okolici lahko nastane več majhnih mehurčkov s seroznim izcedkom. Pustula je rdeča, ima črni kasto sredino, njena okolica pa je močno otečena. V 70–80 % se lezije zacelijo spontano, brez zdravljenja (6). Pljučna oblika nastane pri vdihavanju spor. Inkubacijska doba

pljučne oblike antraksa je od 2–43 dni (po opazovanju v Sverdlovskem – epidemija antraksa, ki je izbruhnila v okolici sovjetske vojaške tovarne za biološko orožje v Sverdlovskem leta 1979), večina primerov zboli v 1 do 2 tednov po okužbi (3, 8). Črevesna oblika je redka in se pojavi po zaužitju mesa bolne živali. Bolnik bljuva, ima drisko, iztrebkom je primešana sveža kri. Bolezen se stopnjuje v šok in smrt. Bakteriemijska z *B. anthracis* nastane v vseh treh oblikah humanega antraksa in je vedno smrtna (6, 8). Umre 85 % bolnikov, ki jih ne zdravimo. Odstotek in stopnja smrtnosti sta velika, kadar začnejo bolnike zdraviti več kot 48 ur po začetku bolezni (3).

Za zdravljenje kožnega antraksa se uporabljata penicilina G in V, vendar se pojavlja vse več rezistentnih sevov. Kot drugo zdravilo izbora uporabimo eritromicin, ciprofloksacin ali vankomicin. Zdravljenje vključuje tudi pasivno imunizacijo s toksinom antraksa. Pri izpostavljenosti sporam *B. anthracis* je priporočena 60-dnevna preventivna antibiotična zaščita s ciprofloksacinom ali doksiciklinom (6, 8).

Clostridium botulinum

Bacili *C. botulinum* so po Gramu pozitivni spirogeni anaerobi. Spora leži subterminalno. Bacili spominjajo na teniški lopar. V anaerobnih razmerah na krvnem agarju zrastejo bacili v dveh dneh kot prozorne kolonije, ki jih obdaja rahla hemoliza beta. Trdoživost spor je odvisna od okolja. V kislem mediju slabo preživijo, pri pH 3,7 jih uniči že 10-minutno segrevanje pri 80 °C, medtem ko jih pri višjem pH (pH = 7) uniči šele segrevanje nad 100 °C, in to v 5,5 ure. Skupaj z nekaterimi drugimi klostridiji, kot so *C. butyricum*, *C. baratti* in *C. argentinense*, vsebujejo sedem nevrotoksinov, poimenovanih od A do G. Tipi A, B, E in F so poznani kot človeški tipi, ki povzročajo klinične sindrome, to so s hrano povzročeni botulizem (intoksikacija), kožni botulizem (okužba in produkcija toksina) in botulizem, povzročen po kolonizaciji v črevesju pri dojenčkih (botulizem pri dojenčkih), pri starejših otrocih in odraslih. Toksin botulizma se po krvi raznese vse do živčno-mišičnega stika, kjer inhibira izločanje acetilholina (6, 8). Posledice so akutne ohlapne paralize, ki se začnejo na glavi in se razširijo po telesu (3).

Klinična slika je odvisna od človekove starosti in količine toksina, ki pride po krvi do živčevja. Inkubacijska doba je od 12–72 ur, lahko pa variira od dveh ur do osem dni, odvisno od inokulacije (9). Na klasičen botulizem moramo posumiti, kadar ima bolnik težave z vidom (dvojen in nejasen). Zgodnji znak je stopnjujoča se splošna slabost, v 18–24 urah po zaužitju že nastanejo težave z vidom in požiranjem, popusti mišični tonus, kar lahko vodi do prekinitve dihanja in srčnega zastoja. Pri odraslem bolniku dokazujemo toksin v serumu. Bacil *C. botulinum* dokazujemo v kulturi iz sumljivega živila, ki ga je bolnik zaužil, in v iztrebkih otrok, zbolelih za botulizmom. Sumljive so tudi osebe, ki so zaužile enako hrano kot bolniki, pri katerih je bil botulizem že dokazan. Specifični toksin v preiskovanem vzorcu oz. izoliranem sevu dokazemo z nevtralizacijskim poskusom na miših. Zdravljenje z antitoksinom se začne takoj, ko se postavi diagnoza. Proti hujšim zastrupitvam je na voljo konjski hiperimuni serum, ki vsebuje trivalentni antitoksin proti tipom A, B in E. Diagnozo botulizem lahko postavijo samo posebej opremljeni mikrobiološki laboratoriji (6, 8).

Yersinia pestis

Yersinia pestis je član družine enterobakterij. Bakterija je za oksidazo negativen fakultativni anaerob, ki se po Gramu barva negativno, po Giemsi pa bipolarno. Bakterija je negibljiva in nima spor. Optimalno raste na temperaturi 28–30 °C, za rast pa potrebuje železo. Je zelo odporna bakterija, saj preživi več tednov v izločkih okuženih ljudi in glodalcev ter v prsti. Vzorec, ki ga dobimo z direktnim brisom iz okuženega materiala, barvamo po Gramu, Giemsi in Wrightu. Sumljivi so bipolarno obarvani bacili. Verjetno diagnozo postavimo, kadar je pozitiven neposredni imunofluorescenčni test. Za potrditev diagnoze je potrebna tudi osamitev mikroba. Kolo-nije, ki jih gojimo na krvnem agarju ali na posebnih obogatenih gojiščih, so po 24 urah pri 35 °C pikčaste in se pozneje povečajo. Po nekaj dneh kolonije na gojišču dobijo obliko »jajca, pečenega na oko«. Bakterijo dokončno identificiramo z biokemičnimi testi (8).

Y. pestis izoliramo iz krvi, sputuma in aspirata limfnih žlez. Okužba z *Y. pestis* je zoono-

za (zoonoze so nalezljive bolezni, ki se z živali prenašajo na človeka, živali predstavlja jo rezervoar okužbe in človek je navadno le naključni gostitelj). Bubonsko kugo prenašajo na človeka podgane preko podganjih bolh. Bacil se pozneje širi z bolnikov z buboni (gnojnimi bezgavkami) na zdrave ljudi kot pljučna kuga, ki je vedno smrtna (6).

Pri človeku se bolezen pojavlja v treh kliničnih oblikah: bubonska, pljučna in septikemična (prisotnost patogenih mikroorganizmov in njihovih toksinov v krvi) kuga. Prevladuje bubonska kuga, pri kateri bakterije prodrejo v področne bezgavke, nato v kri in organe. Bolezenski znaki nastopijo 2–4 dni po ugrizu bolhe (vročina, glavobol, slabost, bruhanje in driska). Za bubonsko kugo so najznačilnejše močno povečane in boleče bezgavke (buboni), za pljučno obliko kašelj in dispneja, sepsa pa poteka kot naglo razvijajoči se endotoksični šok. Pri pljučni obliki se jersinije lahko širijo neposredno s človeka na človeka s kašljem. Nezdravljeni bolniki umrejo v nekaj dneh po začetku bolezenskih znakov (8).

Zdravljenje je učinkovito z gentamicinom, streptomycinom in doksiciklinom. Ob pravem zdravljenju se smrtnost zmanjša za približno 50 % (6).

Epidemij urbane kuge ni več, čeprav ne vemo natančno, zakaj. Kuga je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) še vedno pomembna v Afriki, Aziji in Južni Ameriki. Prva cepiva iz inaktiviranih bacilov *Y. pestis* so preizkusili že konec 19. stoletja. Danes več farmacevtskih družb izdeluje inaktivirana cepiva proti kugi. Izdelovalci uporabljajo virulenten sev bacila 195P. Uspeli so tudi oslabiti bacile kuge in pripraviti živo cepivo proti kugi iz oslabiljenega seva EC76, toda danes tega cepiva ni več na trgu. Cepivo je koristno za laboratorijske delavce, ki imajo neposredno opraviti z bacili kuge. Treba je cepiti tudi vojaško osebje na področjih, kjer so bolniki s kugo. Podobno velja tudi za kmetijske strokovnjake in terenske delavce, ki so pogosteje izpostavljeni okužbi zaradi endemične kuge (8, 10).

Virus variole

Virus variole prištevamo v družino poksvirusov. So pravokotni, podobni briketom, dolgi

220–450 nm in široki 140–260 nm. Sestavlja jo jih večslojne ovojnice, ki obdajajo sredico in stranski telesci. Genom je linearna molekula dvovijačne DNK, ki ima povezane konce vijačnic. Za dokazovanje črnih koz so že nekdanj uporabljali oplojena kokošja jajca, na katerih virus črnih koz povzroča značilne nekroze na horioalantoični ovojnici ploda. Z imunološkimi tehnikami prepoznamo najmanj sedem antigenov in 17 polipeptidnih verig. Diagnozo črnih koz postavimo z barvanjem preparata po Giemsi, kjer v epiteljskih celicah vidimo citoplazemske eozinofilne vključke (Guanierijeve inkluzije). Virus črnih koz kultiviramo v mnogih tkivih različnih živali. Človeške embrionalne celice ali opičje ledvične celice so za kultivacijo najprimernejše. Citopatološki efekt se razvije v 5–8 dneh, s citoplazemskimi eozinofilnimi vključki (Guanierijeve inkluzije), ki so vidni po 48 urah. Laboratorijsko diagnozo črnih koz lahko postavimo s svetlobno mikroskopijo (Guanierijeva telesca), z elektronsko mikroskopijo (virioni v postruženih vzorcih kožnih mehurčkov), z gel difuzijskim testom (ne ločuje virusov variola, vaccinia, cowpox ali monkeypox) in z identifikacijo po karakteristični rasti v celični kulturi (horioalantoična membrana), kjer variolo nakazujejo majhne, sivo-bele pege. Sicer pa se danes najučinkoviteje diagnosticira virus črnih koz z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Izolacijo virusa lahko izvaja samo poseben P4-laboratorij (6, 11–13).

Virus črnih koz je zelo nalezljiv in virulenten, pri necepljenih osebah je smrtnost 30%. Virus varirole predstavljata dva seva: *Variola major*, ki povzroča črne kozice, in *Variola minor*, ki povzroča milejšo obliko črnih koz. Okužba se širi s kapljično inhalacijo virusnih delcev. Virus se replicira v mukoznih celicah zgornjega respiratornega trakta in v regionalnih limfnih žlezah. Predhodna viremija vodi do toksične faze bolezni. Klinično v tej fazi nastanejo prodromalni izpuščaji, pride do porasta telesne temperature (40 °C), glavobola, bolečine, občutka slabosti in onemoglosti. Inkubacija traja 12–14 dni (varirira od 7–17 dni) (9). V 3–4 dneh nastanejo lezije kože in sluznic, ki se z jezika in neba širijo na obraz in roke (v tem obdobju so bolniki zelo kužni) in nato na noge in telo. Kožne lezije se kažejo kot makule, papule, vezikule in

pustule. Pustule postanejo hemoragične in zliete. Brazgotine nastanejo kot rezultat praskanja. Notranji organi se spremenijo z maščobno degeneracijo in fokalno nekrozo. Biopsija kožnih lezij pokaže eozinofilne kožne inkluzije, obkrožene s halojem, kolobarjem. Diferencialnodiaagnostično moramo izključiti okužbo s poksvirusom. Če bolnik preživi okužbo s črnimi kozami, ostanejo v obtoku protitelesa še 20 let in bolnik je zaščiten do smrti. Človek je edini naravni gostitelj virusa črnih koz, okužba se širi z osebe na osebo. Med inkubacijo in v prodromalnem stadiju je virus težko spoznati. Bolezen je bolj prepoznavna ob erupciji kožnih lezij v stadiju aktivne bolezni. Najpogostejše se prenaša iz respiratornega trakta z aerosolom, lahko pa s kontaminirano hrano in pijačo. Kožne lezije lahko kontaminirajo posteljo, obleko ali knjige. Antivirusna zdravila za zdravljenje črnih koz se razlikujejo, do sedaj še ni dokazov o uspešnem antivirusnem zdravljenju. Virus črnih koz in njihovi antigeni so zelo stabilni, vzorec za identifikacijo vzamemo iz krvi, postrgane kože, sline, kožnih pustul in krast. Če identificiramo virus črnih koz, moramo takoj obvestiti pristojno epidemiološko službo (6, 13).

Virus črnih koz ostane pri sobni temperaturi kužen približno leto dni, pri temperaturi 4 °C več mesecev in pri temperaturi od –20 do –70 °C več let. Pomembna je dekontaminacija bolnikovih oblačil, perila in pohištva. Mnoga razkužila so nezadostno učinkovita. Inaktivacijo dosežemo z lipofilnimi topili (kloroform) in sredstvi, ki vsebujejo amoniak. Viruse črnih koz uničimo z avtoklaviranjem ter z vročino, in sicer pri temperaturi 60 °C potrebujemo 10 minut. V času, ko virus črnih koz ni bil eradican, smo cepili primarno dojenčke in revakcinirali otroke, preden so šli v šolo oz. v primeru izpostavljenosti virusu. V primeru epidemije črnih koz se priporoča izolacija bolnika in masovno cepljenje prizadete populacije. SZO mora biti obveščena o epidemiji črnih koz v državah in omejiti potovanje in transport. S cepljenjem s standardno vakcino vzpostavimo imunost v sedmih do desetih dneh. Vakcinacija pri ljudeh, ki so že bili izpostavljeni virusu črnih koz, je uspešna, če cepimo 3–4 dni po izpostavljenosti virusu. Cepljenje peti dan po okužbi ublaži klinično sliko. Preventivna zaščita traja od

3–7 let, če se cepimo vsake tri leta, smo zaščiteni popolno (100%). Cepivo proti črnim kozam je vprašljivo zaradi mnogih stranskih učinkov (6, 10). Z 11. septembrom 2001 se je začel razvoj cepiva Acam2000. Gre za gojenje virusa v Vero celičnih kulturah (celice ledvic afriške zelene opice). Dokazali so, da je telo preiskovancev v visokem odstotku sprejelo cepivo (14). Redko so prisotni stranski učinki, toda opisujejo tudi smrtne primere (15). Novo izdelano cepivo je modificirana vakcina Ankara (MVA), ki temelji na rekombinantnem virusu. Podatki kažejo, da bi bilo mogoče to cepivo uporabljati pri imunsko oslabljenih bolnikih (14).

Agensi, ki povzročajo hemoragično vročico

Sindrom virusne hemoragične vročice povzročajo različne skupine virusov. To so RNK-virusi, člani družine *Filoviridae* (virusa ebola in marburg), *Arenaviridae* (vročica lassa, argentinski, bolivijski, venezuelski in brazilski virusi hemoragične vročice), *Bunyaviridae* (hanta virus, vročica Rift Valley in virus kongo-krimsko hemoragične vročice). Človek se okuži, če pride v stik z okuženimi živalmi, preko členonožcev in od drugih bolnih ljudi. Inkubacijska doba je različno dolga (6). Ljudje, ki zbolijo zaradi omenjene skupine virusov, imajo predvsem težave z ožiljem, sicer pa je prisotna tudi povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah, oslabelelost in nastanek spontanega krvavitve v sluznicah. Bolniki so pogosto šokirani. Ti virusi kažejo visoko obolevnost in smrtnost. Zdravljenje vključuje predvsem podporne ukrepe, antiviralno zdravlilo ribavarin pa je učinkovito pri naslednjih virusih: virus, ki povzroča vročico lassa, argentinsko, bolivijsko in kongo-krimsko hemoragično vročico ter vročico Rift Valley. Diagnozo virusov, ki povzročajo hemoragično vročico, lahko postavijo le redki laboratoriji. Dokaže mo jih s kulturo, s serološkimi in imunohistološkimi testi ter z metodo pomnoževanja nukleinskih kislin. Zdravniki ali medicinske sestre, ki so v stiku z bolnikom in kužnino, se morajo primerno zaščititi. Laboratorijski delavci in kurirji, ki te kužnine prenašajo, morajo tudi biti primerno zaščiteni. Takoj, ko se pojavi hemoragična vročica, je treba obve-

stiti in prijaviti bolezen najbližjemu epidemio-
loškemu centru (6).

Francisella tularensis

Francisella so drobni, po Gramu negativni bacili, ki so zahtevni za rast, gibljivi, ne delajo spor in so strogo aerobni. Sintetizirajo številne encime, ne pa ureaze. V skupini poznamo več vrst. Za človeka je *Francisella tularensis* najbolj virulentna bakterija med bakterijami tega rodu. Kolonije so na agarju z dodatkom cisteina po 48 urah ob 35 °C silno drobne, opalescentne (spreminjajo barvo kakor opal) in zelenkaste. Še drobnejše so kolonije na navadnem ali čokoladnem agarju. *Francisella* navadno gojijo v loncu z dodatkom CO₂ (8).

Ob sumu na *F. tularensis* moramo seve takoj poslati v najbližji referenčni laboratorij, da se jih dokončno identificira. Naravni rezervoarji *F. tularensis* so glodalci in druge živali. Človek se okuži z neposrednim dotikom živali ali redkeje preko vektorjev, ki so klopi, muhe in komarji. Človek se okuži s kožno inokulacijo, z inhalacijo ali ingestijo. Okužbo s *F. tularensis* klasificiramo kot ulceroglandularno, glandularno, okuloglandularno, faringealno, tifoidalno in pljučno. Pljučna oblika tularemije je opisana s simptomi atipične pljučnice, kašljem, izmečkom, bolečino v prsih (zaradi plevritisa) in povišano telesno temperaturo. Vzorci za izolacijo *F. tularensis* se vzamejo iz krvi, plevralne tekočine, sputuma, limfnih žlez, ran in želodčnega izpirka. Diagnozo ponavadi postavimo s serološkimi testi oz. navzkrižnimi reakcijami z *Brucella* spp., *Proteus OX19* in *Yersinia* spp. Tularemijo zdravimo s streptomycinom in gentamicinom. Zdravljenje s kloramfenikolom in tetraciklinom ni popolno, pojavijo se ponovni zagoni bolezni. Cepivo proti *F. tularensis* še raziskujejo (6).

KAKO RAVNATI OB BIOTERORISTIČNEM DOGODKU

Od oktobra 2001, ko so ZDA doživele napad z biološkim orožjem (antraksom), se je boja zen pred potencialnim napadom razširila tudi v zavezniške države oz. članice zveze NATO. V svetu si prizadevajo, da bi koordinacija obvladovanja nasilja z biološkim orožjem potekala na globalni ravni, enako kot

nevarnost, ki ga za ves svet predstavlja uporaba biološkega orožja. Že Ženevski protokol iz leta 1925 je narekoval splošno odklonilno mnenje civiliziranih človeških družb oz. obsojal tovrstno uporabo mikroorganizmov (2).

Razprave o biološki vojni skoraj vedno načenjajo vprašanje, kako načrtovati varovalne ukrepe, kako jih usklajevati in kaj storiti, da bi bili pripravljeni na bioteroristični napad. Vprašanje že nekaj let vznemirja patologe, epidemiologe, infektologe, mikrobiologe, zdravnike preventivne medicine, zaposlene v javnem zdravju, in farmacevte (3, 16, 17). Glede na notranje in zunanje potencialne sovražnike naj bi države izdelale lastne ocene tveganja zaradi bioloških agensov in glede na ranljivost ter ogroženost populacije sprejele ustrezne zaščitne ukrepe (5). Nekatere ukrepe pa mora mo sprejeti in se moramo pripraviti ne glede na to, ali je razširjanje bioloških agensov namerno ali pa nenamerno (18).

V Sloveniji sistem spremljanja in nadzora nalezljivih bolezni predstavlja pomemben del javnega zdravja. Je sestavni del programa Centra za nalezljive bolezni Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije in mreže območnih Zavodov za zdravstveno varstvo, povezanih v nedeljivo celoto za epidemiološko spremljanje in obvladovanje nalezljivih bolezni. Na regionalnem nivoju se izvajajo intervencije pri zbolelih, osebah, ki so obolelu blizu, njegovi okolici, v splošni populaciji ter drugi ukrepi, skladno z doktrino obvladovanja nalezljivih bolezni in zakonodajo (5).

Izvršba zakona igra pomembno vlogo v vrednotenju in preiskovanju aktivnosti zaradi bioterorizma ali biokriminala (19, 20). Poglavitni predpisi, ki urejajo področje nalezljivih bolezni v Republiki Sloveniji, so: Zakon o nalezljivih boleznih, Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje, Pravilnik o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjanjem nalezljivih bolezni, Program imunoprofilakse (uporabe cepiv ali imunoglobulinov za zaščito sprejemljivih oseb proti določeni bolezni) in kemoprofilakse (preprečevanje okužb z zdravili), Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb, Zakon o veterinarstvu ter vrsta pred-

pisov, ki jih je sprejel Evropski parlament in Mednarodni zdravstveni pravilnik Svetovne zdravstvene organizacije (2, 3). Na področju kemijske varnosti se oblikujejo predpisi, ki bodo med drugim urejali tudi nadzor strateškega blaga posebnega varnostnega pomena, kot so tudi biološki agensi. Na področju varstva pred vnosom in razširjanjem nalezljivih bolezni v povezavi z mednarodnim pretokom ljudi, blaga in prometnih sredstev je bil leta 2005 sprejet nov mednarodni zdravstveni pravilnik. Na podlagi Zakona o varstvu pred naravnimi in drugimi nesrečami je izdelan načrt zaščite in reševanja ob množičnem pojavu kužnih bolezni pri živalih in v pripravi je še načrt ob pojavu bolezni pri ljudeh (5).

Poleg z zakonom predpisanega spremljanja nalezljivih bolezni se izvajajo številna preučevanja, ki poglavito prispevajo k poznavanju epidemioloških vzorcev in bremena nalezljivih bolezni in njihovih povzročiteljev. Za posamezne bolezni se pridobivajo še dodatni podatki o umrlih in sprejetih v bolnišnico (5).

Na področju Evropske skupnosti je vzpostavljen sistem zgodnjega zaznavanja, obveščanja in naglega ukrepanja med 25 državami. S kontaktno točko na državnem nivoju je identificiran sprejemnik in obenem vir informacij za dogodke oziroma stanja (5).

Program pripravljenosti in odgovora zdravstvenega sektorja na bioteroristične napade v sodobnem času torej sloni na spremljanju gibanja nalezljivih bolezni in zgodnjem zaznavanju nenavadnih kliničnih potekov oz. kopičenju primerov bolezni, preučevanju izbruhov in epidemij nalezljivih bolezni, hitri mikrobiološki diagnostiki, sodelovanju posameznih služb in dejavnosti znotraj zdravstva ter, širše, načrtovanju programov ukrepanja, ocenjevanju pripravljenosti ob rednem izobraževanju kadrov, ustvarjanju zalog zdravil, namenjenih za kemoprofilakso in zdravljenje obolelih, nabavi oz. poznavanju proizvajalcev antitoksinov (protitelo proti bakterijskemu toksinu ali antiserum, ki vsebuje taka protitelesa) in cepiv ter takojšnji prijavi primerov nalezljivih bolezni epidemiološki službi (3, 21). Na področju varstva prebivalstva zaradi možnosti namernega ali nenamerne razširjanja bioloških agensov je na nacionalnem nivoju z vidika zdravstvene dimen-

zije izdelan osnutek načrta pripravljenosti na koze, antraks in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (5).

V primeru terorističnega dogodka se morajo vsi mikrobiološki laboratoriji nemudoma odzvati. Mikrobiološki in kemični vpogled v biološke agense je eden glavnih orodij za prepoznavanje bioterorizma (9). Bioznost je na tem področju dobila nove razsežnosti (22, 23). V ZDA Vojaški inštitut za medicinske raziskave infekcijskih bolezni (*US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases* – USAMRIID), Ameriški center za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (*Center for Disease Control and Prevention* – CDC), Ameriški zvezni urad za hrano in zdravila (*Food and Drug Administration* – FDA) ter Organizacija biotehnoške industrije (*Biotechnology Industry Organization* – BIO) in tudi privatni sektor raziskujejo bioterorizem in uporabljajo vrhunsko tehnologijo za proizvodnjo zdravil in cepiv. Odkrivajo nove antibiotike, antiviralna zdravila in nova cepiva, kot je cepivo proti črnim kozam (24–26).

Pripravljenost na bioterorizem tudi veliko stane. Od leta 2002 do leta 2005 je CDC za pripravljenost na bioterorizem porabil med 1,4 in 1,7 milijard dolarjev, to je 22 % celotnega CDC-proračuna. Leta 2001 pa so morali zaradi incidenta z antraksom temu znesku dodati še 0,6 milijard dolarjev (27). Opozar-

jajo, da je premajhen delež denarja namenjen prav mikrobiološkim laboratorijem (28).

Vključiti je treba še vse sile zaščite: enote in službe društev ter drugih nevladnih organizacij, gospodarske družbe, zavode, druge organizacije, enote, službe in organe civilne zaščite, policijo in vojsko (29).

ZAKLJUČEK

Zadnji programi pripravljenosti na bioterorizem nakazujejo iracionalen in nefunkcionalen odziv na neustrezno označena tveganja, kar mora skrbeti vse člane javnozdravstvene skupnosti (29, 30). Epidemiologi so v strahu, ali bodo zdravniki lahko pravočasno obvarovali tisoče ljudi pred bioteroristično katastrofo, kajti danes so prav redki zdravstveni delavci, ki so že kdaj videli bolnika s črnimi kozami ali kugo. Vranični prisad je postal tako redek, da zdravniki nanj niti ne pomislijo. Redki so tudi laboratoriji, ki so sposobni v kratkem prepoznati ali potrditi takšne nalezljive bolezni (31, 32). Ključ za uspešno »biovarnost« je vse večje zavedanje, zgodnje odkrivanje, pospešeno zdravljenje, celostna odgovornost in zmogljivost vlade in akademije, vključiti je treba vsa javna in zasebna sredstva. Borba proti terorizmu se ne konča znotraj meja države. Vse države morajo v medsebojnem sodelovanju preprečiti proizvodnjo in razširjanje biološkega orožja (33).

LITERATURA

1. Qutaishat SS, Olson JL. Bioterrorism preparedness: The smallpox vaccine debate. *Clin Med Res.* 2003; 1 (2): 85–6.
2. Stantič - Pavlinič M, Šek S. Biološki in kemični terorizem. Ljubljana: Zavod za zdravstveno varstvo; 2002.
3. Likar M. Biološka vojna. Ljubljana: Ministrstvo za obrambo RS, Uprava RS za zaščito in reševanje; 2005.
4. Compton MT, Kotwicz RJ, Kaslow NJ, et al. Incorporating mental health into bioterrorism response planning. *Public Health Rep.* 2005; 120 Suppl 1: 16–9.
5. Kraigher A, Berger T. Zdravstvena dimenzija ogrožanja nacionalne varnosti. *Varstvoslovje.* 2006; 8 (1): 60–71.
6. Kletmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: Implications for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14 (2): 364–81.
7. CDC: Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Atlanta (USA): CDC: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [citirano 2009 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://emergency.cdc.gov/agent/agentlist.asp>
8. Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002.
9. Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, et al. Syndromic surveillance and bioterrorism – related epidemics. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (10): 1197–204.
10. Likar M. Cepiva danes in jutri. Ljubljana: Založba Arkadija; 2004.
11. Vozelj M. Imunologija. Enciklopedijski priročnik. Ljubljana: DZS; 1996.

12. Petrovec M. Poxvirusi in Hepadnavirusi [internet]. Ljubljana (SLO): Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; 2009 [citirano 2009 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://www.google.si/search?client=firefox-a&rls=org.mozilla%3Aen-US%3Aofficial&channel=s&hl=sl&q=Poxvirusi+in+Hepadna+virusi&meta=&btnG=Iskanje+Google>
13. Koren S, Avšič - Županc T, Drinovec B, et al. Splošna medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 1998.
14. Kramarič A. Nova cepiva proti črnim kozam [internet]. Ljubljana (SLO): Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; 2003 [citirano 2009 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://www.medenosrce.net/pogled.asp?ID=488>
15. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. [internet]. Atlanta (USA): CDC: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [citirano 2009 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a5.htm>
16. Medscape Medical News. Pathologists on the frontlines of war against bioterrorism [internet]. New York (USA): Medscape Medical News; 1994 [citirano 2009 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/viewarticle/411152>
17. Teeter DS. Bioterrorism Preparedness: Answer for the health system pharmacist. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002; 59 (10): 928–30.
18. Treadwell TA, Koo D, Kuker K, et al. Epidemiologic clues to bioterrorism. *Public Health Rep.* 2003; 118 (2): 92–8.
19. Budowle B, Beaudry JA, Barnaby NG, et al. Role of law enforcement response and microbial forensics in investigation of bioterrorism. *Croat Med J.* 2007; 48 (4): 437–49.
20. Martin W. Legal and public policy responses of states to bioterrorism. *Am J Public Health.* 2004; 94 (7): 1093–6.
21. McKinney WP, Wesley GC, Sprang MV, et al. Educating health professionals to respond to bioterrorism. *Public Health Rep.* 2005; 120 Suppl 1: S42–7.
22. Elder BD, Dukic VM, Dwyer G. Uncertainty in prediction of disease spread and public health responses to bioterrorism and emerging disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (42): 15693–7.
23. Saito T, Takeuchi T. Research and development policy on bioterrorism medical countermeasures in the United States. *Kansenshogaku Zasshi.* 2009; 83 (1): 1–6.
24. D'Agostino M, Martin G. The bioscience revolution and the biological weapons threat: levers and interventions. *Global Health.* 2009; 5 (1): 3.
25. Brower V. Biotechnology to fight bioterrorism. While the fight against terrorism is helping to revitalize the biotech market, academic scientists are starting to worry about limitations on research. *EMBO Rep.* 2003; 4 (3): 227–9.
26. Lim DV, Simpson JM, Kearns EA, et al. Current and developing technologies for monitoring agents of bioterrorism and biowarfare. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18 (4): 583–607.
27. Dowling KC, Lipton RI. Bioterrorism preparedness expenditures may compromised public health. *Am J Public Health.* 2005; 95 (10): 1672.
28. Shapiro DS. Surge capacity for response to bioterrorism in hospital clinical microbiology laboratories. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (12): 5372–6.
29. Likar M. Bioterrorizem – nova nevarnost [internet]. Ljubljana (SLO): Uprava RS za zaščito in reševanje; 1999 [citirano 2009 Apr 20]. Dosegljivo na: http://www.sos112.si/slo/tdocs/ujma/2000/u_clanek33.pdf
30. Hoffman RE, Norton JE. Lessons learned from a full-scale bioterrorism exercise. *Emerg Infect Dis.* 2000; 6 (6): 652–3.
31. Cohen HW, Gould RM, Sidel VW. The pitfalls of bioterrorism preparedness: the anthrax and smallpox experiences. *Am J Public Health.* 2004; 94 (10): 1667–71.
32. Olson D, Leitheiser A, Atchison C, et al. Public health and terrorism preparedness: Cross-border issues. *Public Health Rep.* 2005; 120 Suppl 1: 76–83.
33. Breithaupt H. Responding to bioterrorism. *EMBO Rep.* 2001; 2 (12): 1053.

Prispelo 20. 4. 2009