



Heikki Peltola ja Hannu Kyrönseppä

Vakavaa tutkimusta kieli poskessa

Ex tergo audietur – Perästä kuuluu

Aivan yleisesti ajateltaneen, että tutkimus on tylsää puurtamista: vakavia tiedetuloksia ei synny ilman hypoteesia ja sitä seuraavaa pitkällistä prosessia, jossa ainakin koetellaan istumalihaksia. Tämä katsomus ei ole pahasti väärässä. Kuten elämässä yleensä, poikkeuksia on onneksi olemassa.

Turistiripulin (traveller’s diarrhea) tuntee niin moni matkailija, että kutsumanimiä on liuta: Delhi belly, guppy tummy, Hong Kong dog, Rangoon runs, Basra belly, Tokyo trots, Moctezuma’s revenge ja, ehkä kaikkien osuvimmin, Aztec two steps. Se viitanee taudin yllätyksellisyyteen: koskaan ei tiedä, milloin tauti iskee ja tyhjennystarve on niin kova, että WC:n toivoisi olevan aivan vieressä (**KUVA 1**). Muistijälki on taatusti pysyvä sille, joka yllätyksen on kokenut esimerkiksi pitkän bussimatkan aikana. Eufemismit heijastavat tietoa siitä, että ripuli on matkailijoiden yleisin vaiva ja tärkein syy käydä lääkärissä kotiin palaamisen jälkeen (1).

Turistiripuli ei läheskään aina ole vain pikku ”ruikku”, joka menee ohi nopeasti ja jota vastaan ei tarvitsisi toimia lääkkein tai, jos mahdollista, rokotuksin. Ilmaantuvuus vaihtelee, sillä paljon riippuu siitä, kuka ja minkä ikäinen matkustaa, kuinka hän kulkee, minne menee ja kuinka kauan missäkin viipyy. Elintarvikehygienian merkitys on tietysti selvä, mutta vähäisempi kuin olettaisi: ruoka voi olla kontaminoitunut myös paikoissa (monen tähden hotelleis-

sa), joissa näin ei odottaisi olevan (2). Tiukkaa ruokavaliota ei toisaalta juuri kukaan viitsi noudattaa ainakaan matkoilla, joille lähdetään aivan toisin motiivein kuin tarkkailemaan omaa ruoka- ja juomakäyttäytymistä (3).

Ripulin kokee 20–50 %, jopa 70 % lämpimiin maihin matkailevista (4–6). Joka kolmas joutuu muuttamaan jo suunnittelemaansa ohjelmaa ja joka kymmenennen vaivat kestävät yli viikon. Niitäkin on, joiden suoliston toiminta palautuu entiselleen vasta puolen vuoden kulluttua, jos silloinkaan (7). Onneksi kuolemantapaukset ovat harvinaisia ja kohdistuvat ymmärrettävästi henkilöihin, joille muukin gastroenteriitti voi olla kohtalokas. Ensisijainen hoito on nesteytys, mutta lyhyin (kerta-annoksesta yhteen vuorokauteen) mikrobilääkekuurein sekä ehkä maitohappobakteerituotteinkin episo dia saadaan lyhennetyksi.

Rokotus

Rokotteita on kaivattu vuosikymmeniä, mutta etiologian monimuotoisuus tekee niiden kehittämisen vaikeaksi. Asia saa globaalin merkityk-



KUVA 1. "Atsteekin kaksi askelta" kuvannee turistiripulin yllätyksellisyyttä. Piirros: Martti Pentti.

sen, jos tiedostetaan, että ripulin maailmanlaajuiset aiheuttajat ovat rota- ja muiden virusinfektioiden ohella paljon samoja, jotka johtavat miljoonien lasten kuolemaan vuosittain. Vain keuhkotulehdus voittaa gastroenteriitin maailman lasten tappajien listalla.

Bakteereista keskeinen ripulin aiheuttaja on enterotoksigeeninen *Escherichia coli*, ETEC. Tärkeä havainto oli, että sen gastroenteriittiä aiheuttava mekanismi on sama kuin koleran: Kun ETEC (tai *Vibrio cholerae*) on kolonisoitunut ohutsuolen seinämään ja alkanut tuottaa toksiniä, lämpölabiili toksini (LT) kiinnittyy GM₁-gangliosidiin. Toksiiniheksameerin keskellä sijaitseva A-alayksikkö tunkeutuu soluun stimuloimaan adenyylaattisykloasiensyymiä. Siitä seuraa syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuuden suureneminen, natriumkalium-pumpun toimintahäiriö – ja ripuli (sillä takaisinimeytyminen on ulosvirtausta paljon hitaampaa).

Ruotsalais-amerikkalais-ranskalaisen yhteistyön tuloksena kehitettiin 1980-luvulla kolerarokote. Se nautitaan juomalla puskuriseosta, joka koostuu inaktivoituista *V. cholerae*

-bakteereista sekä vähäisestä määrästä (1 mg) kolera- tai ETEC-toksiiniheksameerin B-alayksikköä. Kahden annoksen välillä pidetään muutaman viikon tauko. Rokote toimi hyvin koleraa vastaan Bangladeshissa, joskin suoja oli lyhytkestoinen. Turistiripulia se ei juuri estänyt, mutta avoimeksi jäi kysymys, voisiko rokote ylipäänsä estää "Moctezuman kosta". Sen me halusimme selvittää.

Toinen mielenkiintomme kohde oli norflokasiini, tuolloin uusi kinoloniryhmän mikrobilääke. Päätimme lyödä kaksi kärpästä yhdellä iskulla tutkimalla myös, auttaisiko norflokasiini turistiripuliin jo sairastunutta matkailijaa.

Ordo Diarrhoeae Itinerariae – Turistiripuliritarikunta

Ripulitaudit eivät yleensä ole miellyttävä keskustelunaihe – varsinkaan odoteltaessa hauskaa lomamatkaa. Meidän oli oltava hieman ovelia saadaksemme kokoon riittävän suuren tutkimusjoukon. Huumorilla voi edistää monia asioita, ja siihen päätimme tukeutua, kieli poskessa.



KUVA 2. Ordo Diarrhoeae Itinerariae eli Turistiripuliritarikunta-vaakuna. Heraldikko: Martti Pentti.



KUVA 3. Ordo Diarrhoeae Itinerariae eli Turistiripuliritarikunta-pinssi, sekin Martti Pentin suunnittelema.



KUVA 4. Ex tergo audietur eli Perästä kuuluu -tarra. Heraldikko: Martti Pentti.

Kun kaikki asianmukaiset luvat oli saatu, Marokon Agadiiriin aikoville (aikuisille) lähetettiin kirje kolmen matkatoimiston välityksellä. Siinä selostettiin etenevän tutkimuksen kaksoissoikkoperaate, rokotteen luonne ja muut yksityiskohdat. Projekti toteutettiin Kansanterveyslaitoksen (KTL, nykyisin Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos eli THL) siipien suojassa ja osittain sen tiloissa. Monet KTL:n palkkalistoilla olleet ahersivat tämän työhönsä tutkimuksen hyväksi. Mikrobilääke ja rokote lumevalmisteineen saatiin tuottajilta. Muutoin resurssit oli minimoitu.

Kaksi matkavakuutusyhtiötä saatiin myöntämään hieman taloudellista tukea, ja sitä kautta saimme budjetoiduiksi pari tavallisuudesta poikkeavaa kuluerää. Meille oli näet selvää, että Näin Tärkeä Tutkimus oli Turistiripuliritarikunnan toimialuetta ja pitäähän ritareilla olla oma vaakunansa. Sen suunnittelijaksi valikoitui kuvaamataidonopettaja ja taiteilija Martti Pentti. Pian käsissämme oli heraldinen koru, jossa vaakunoiden tapaan kiersi arvokkaan ritarikunnan nimi: ORDO DIARRHOEAE ITINERARIAE, Turistiripuliritarikunta (**KUVA 2**). Tutkijat saivat jalomuotoisen vaakunan pinssinä takinpieleensä (**KUVA 3**).

Ex tergo audietur – Perästä kuuluu

Näin Tärkeä Tutkimus ei tietysti unohtanut tutkittaviaan, matkailijoita. He saivat halutessaan kiinnittää matkalaukkuunsa tarran EX TERGO AUDIETUR, Perästä kuuluu (**KUVA 4**). Tunnuslauseesta oli tuleva totisinta totta monille, ja sen vuoksi osallistujat saivat mukaansa näytenpurkin ja pehmustetun kirjekuoren. Niitä oli käytettävä matkan aikana tai pian sen jälkeen, olipa tuote löysää tai ei – tarvittiinhan ripulinäytteille verrokkiaineisto. Seutulan lähtöporteille saatiin oma nurkka, jossa tarvikkeet jaeltiin. Palautus tapahtui viimeistään matkailijoiden palattua Suomeen. Sata satunnaistettua matkailijaa sai tuoda kotona jo ennen matkaa otetun näytteenä.

Koska oli odotettavissa, että ripulin aiheuttajat vaihtelevat vuodenaajan mukaan, näytteiden keruumatkoja oli kaksi. Lomalentoaikataulut ajoittivat ne tammi–helmikuuhun ja loka–mar-



KUVA 5. Paljon tavaraa oli mukana myös Agadirista palattaessa 21.11.1989. Parin omaisen lisäksi kuvassa kollega Ilpo Simula, tutkimushoitaja Viena Karanko, Hannu Kyrönseppä, mikrobiologi Anja Siitonen, laboratoriohoitajat Hannele Mattila (vihreä paita) ja Tarja Heiskanen (ruskea liivi) sekä silloinen opiskelija Heidi Ähman.

raskuuhun 1989. Olettamuksemme osoittautui turhankin oikeaksi (8). ETEC-eristysä oli talvella niin vähän, että spesifisesti juuri tuota bakteeria vastaan suunnattua rokotetta oli parempi selvittää toisella, syksyyn ajoittuvalla matkalla.

Kohdemaan piti olla Turkki, jossa tautia tiedettiin olevan paljon. Viime tingassa suurlähetystö otti kuitenkin yhteyttä puhelimitse ja kertoi, ettei heillä ole minkäänlaista turistiripuliongelmia. Äänensävy oli senlaatuinen, että toteamuksesta oli syytä ottaa vaarin. Kohde vaihtui Marokoksi, jonka mekin olimme todenneet riskialueeksi (4).

Marokossa asiaan suhtauduttiin ymmärtäväisemmin. Paikalliset terveysviranomaiset jopa luovuttivat laboratoriotilaa käyttöömme, mutta keskeinen rekvisiitta oli vietävä mukana. Elegantti mutta vaikea laboratoriodiagnostiikka oli suolistomikrobiologi Anja Siitosen ja laboratoriohoitaja Tarja Heiskanen harteilla. Kansallinen lentoyhtiömme suhtautui tavaramääräämme (KUVA 5) suurpiirteisesti, ja kollega Pekka Oksanen yhtiön ylläkäärinä sai muutoinkin estetyksi kapuloiden lyömisen rattaaseen toiminnoissa, jotka eivät ihan kuuluneet lentoyhtiön keskeiseen mielenkiinto- ja ydinosaamisalueeseen.

Perille saavuttuamme kaksi sisätauti- ja infektioääkäriä, Hannu Kyrönseppä molemmilla matkoilla sekä Leena Mattila ensimmäisellä ja Ilpo Simula toisella matkalla olivat jatkuvassa hälytysvalmiudessa, vierailivat hotelleissa päivittäin ja tutkivat matkalaisen heti, jos oireita ilmaantui. He myös täyttivät tutkimuslomakkeen ja satunnaistivat potilaan kolmen vuorokauden

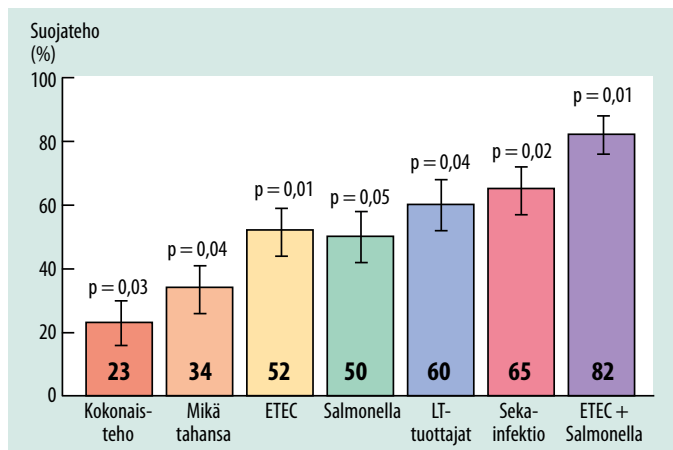
norfloksasiini- (400 mg x 2/vrk) tai lumelääkekuurille. Yhteydenpidossa ja näytteiden otamisessa avustivat kokenut tutkimushoitaja Viena Karanko ja sittemmin myös Seija-Liisa Kyrönseppä. Ammattitietotutkija Matti J. Kataja vastasi myöhemmin tulosten oikeaoppisesta tilastollisesta käsittelystä.

Tulokset

Hoitotutkimus. Norfloksasiinia annettiin 106 potilaalle, ja se teipsi hyvin (9). Oireet helpottivat ja tauti lyheni merkittävästi ($p < 0,01$), olivatpa aiheuttajina ETEC (3 vs 1 vrk), *Salmonella enterica* (4 vs 1 vrk) tai *Campylobacter jejuni* (5 vs 2 vrk). Norfloksasiiniryhmän potilaista 84 % ja lumeryhmäläisistä 47 % parani oireettomaksi lääkityksen aikana ($p < 0,001$). Haittavaikutuksia ei todettu.

Rokotetutkimus. Toiseen matkaan osallistuneista 307 rokotettiin ja 308 sai lumevalmistetta (*E. coli* K-12). Rokote osoittautui haitattomaksi ja hyödylliseksi (KUVA 6) (10). Teho mitä tahansa ”Hong Kongin koiran” puremaa vastaan oli tosin vain 23 % ($p = 0,03$), mutta varmistetuista enteraalisten taudinaiheuttajien aiheuttamista taudeista estyi 34 % ($p = 0,04$), ETEC-ripuleista 52 % ($p = 0,01$) ja LT:tä tuotavista ETEC-infektioista 60 % ($p = 0,04$). Yllättävää oli, että jos ulostenäytteestä löytyi useampi kuin yksi taudinaiheuttaja, teho parani 65 %:iin ($p = 0,02$) ja peräti 82 %:iin ($p = 0,01$), jos kysymys oli ETEC:n ja *Salmonellan* yhdistelmästä (10).

KUVA 6. Käyttämämme B-alayk-sikköä sisältävän kokosolukolera-rokotteen suojaus (%) vaihteli turistiripulin aiheuttajan mukaan ja oli yllättäen peräti 82 %, kun kysymys oli ETEC:n ja Salmonellan yhdistelmästä. Pystyjanoilla kuvataan 95 %:n luottamusväli. Kokonaisteho = suojaa mitä tahansa ripulia vastaan, LT = lämpölabiili toksiini



Enteraalisia taudinaiheuttajia löytyi myös taudin välttäneiltä, mutta merkitsevästi harvemmin (14 % vs 52 %, $p = 0,013$) kuin potilailta (8,10). Koska niitä ei löytynyt ennen matkaa otetuista näytteistä, rokote ei siis estänyt kolonisaatiota.

Pohdinta ja päätelmät

Monipolvinen Ex tergo audietur -projektimme tuotti uutta tietoa yli kahden väitöskirjan ja ainakin yhdentoista kansainvälisen tiedejulkaisun verran. Norfloksasiini lyhensi turistiripulin kestoa etiologiasta riippumatta, eikä haittoja todettu. Vaikka mahdolliset resistenssiongelmat varjostavat tätäkin mikrobilääkehoitoa, havainnoillamme on käytännön relevanssia. Norfloksasiini poistui sittemmin Suomen markkinoilta vähäisen menekin vuoksi, mutta saatavilla on muita kinoloneja, joiden kirjo on kyllin lähellä norfloksasiinin kirjoa.

Tärkein uusi tieto oli, että myös rokote toimii ”Rangoonin juoksulenkkiä” vastaan kohtalaisen hyvin, eihän yksikään aiempi yritys ollut yltänyt edes tällaiseen vaikutukseen.

Molemmat tutkimukset tehtiin kaikeksi niin hyvin kuin se käytännössä oli mahdollista lomamatkailijoiden keskuudessa ja improvisoidussa tilanteessa, jossa kokonainen enterobakteerilaboratorio tuotiin maahan, pystytettiin lainatiloihin ja vietiin sitten pois. Niin varmaan ajattelivat ykkösluokan yhdysvaltalais- ja englantilaislehtien toimituskunnatkin hyväksyessään artikkelit painettavakseen (9,10). Sen

verran hankalaa kaiken läpivieminen kuitenkin oli, ettei toista yhtä huolellista tutkimusta sen koommin ole julkaistu. Olihan pulmia toki odotettavissa, mutta tuskin esimerkiksi sitä, että bakteeriviljelymaljat juuttuisivat Marokon tulliin ja saataisiin käyttöön vasta yli viikon kulluttua Hannu Kyrönseppä käyttä neuvottelemassa Casablancassa. Ja kun Marokosta lähdettiin pois, mukana oli vietävä myös käytetyt viljelymaljat. Välttääksemme uuden hankauksen tullen kanssa pakkauksiin kiinnitettiin pelonsekaista kunnioitusta herättävät Terveysvaara!-teipit.

Rokotetta ei ole kaikkialla hyväksytty turistiripulin estoon – todistusaineistoksi kun ei yksi selvitys riitä – vaikka takautuva espanjalainen analyysi totesi kliinisen tehon merkitseväksi erityisesti Afrikan-matkailijoilla ja vaikka rokote on laskettu taloudellisesti kannattavaksi, mikäli ETEC-ripulia on kohdealueella kymmenisen prosenttia tautitapauksista (11,12). Ripulinvastainen kokonaissuoja ei ole kovin hyvä, mutta rokotusmahdollisuus kannattaa hyödyntää ainakin matkustettaessa tropiikkiin – vaikka ei aivan halpa olekaan.

Tutkimusaktiivisuus on vihdoin virkoamassa, lähes 30 vuoden jälkeen (13). Minimaalisine resursseinemme saatoimme vain unelmoida sellaisista teollisuuden ja suurlahjoittajien miljoonainvestoinneista, joiden avulla kutakuinkin saman rokotteen tehoa tutkitaan nykyisin. Tuottajat ovat vihdoin haistaneet potentiaalisesti laajat markkinat. ETEC-rokotteella, puutteistaan huolimatta, olisi käyttöä myös köyhien

maiden lasten ripulikuolemien estossa, vaikka ETEC-bakteeri onkin vain yksi monista ripulin aiheuttajista. Toinen kriittinen tekijä on suoja-vaikutuksen kesto: turisteille riittää muutama viikko, lasten osalta puhutaan vuosista. Sopii toivoa, ettei tulevaisuuden bakteeriripulirokotteista edes yritetä saada samaa hintaa kehitysmaissa kuin varakkailta turisteilta, joiden panoksena on kiva matka, ei lapsen henki.

Tietynasteista huumoria, toivottavasti älykäästä, oli mukana Ex tergo audietur -projektissa alusta saakka. Ajatuksena oli saada vähän hyvyä huuleen, vaikka kohteena oli vastenmielinen aihe, ripuli. Ryppyotsaiset matkalaiset eivät varmaan osallistuneet tutkimukseen, mutta ei siitä haittaa ollut, olihan työ kaksoissokkoutettu (pois jääneitä oli todennäköisesti yhtä paljon mahdollisesti rokotettavissa kuin lumeryhmässä). Kieli poskessa -ideologiamme toimi, niin ainakin luulemme.

Samaa filosofiaa voisi varmaan hyödyntää muissakin projekteissa. Kyllä köyhäkin voi tiedettä tehdä – eikä otteen tarvitse aina niin vakava olla. ■

Kiitokset

* * *

Ilman ryppyotsattomien kollegojen Ilpo Simulan, Leena Mattilan ja Pekka Oksasen sekä dosenttien Anja Siitosen ja Matti J. Katajan myötämieltä ja työpanosta ei tätä tutkimusta olisi tehty. Kuvaamataidonopettaja Martti Penttin heraldiset oivallukset olivat piste i:n päälle. Yhtä lailla kiitämme tutkimushoitajia ja laboratorioekspertejä Viena Karankoa, Seija-Liisa Kyrönseppää, Hannele Mattilaa, Tarja Heiskasta, Rose-Marie Lipposta, Liisa Immosta, Kaisa Jousimiestä, Merja Karia, Raija Rekulaa sekä jo silloista tohtoria Tapani Kurosta ja nykyistä tohtoria Heidi Ähmania.

HEIKKI PELTOLA, emeritusprofessori, DTM & H
HANNU KYRÖNSEPPÄ, LL, DTM & H

KIRJALLISUUTTA

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, ym. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;354:119–30.
2. Koo HL, Zhi-Dong J, Brown E, ym. Coliform contamination of vegetables obtained from popular restaurants in Guadalajara, Mexico, and Houston, Texas. *Clin Infect Dis* 2008;47:218–21.
3. Kozicki M, Steffen R, Schär M. 'Boil it, cook it, peel it or forget it': does this rule prevent travellers' diarrhea? *Int J Epidemiol* 1985;13:169–72.
4. Peltola H, Kyrönseppä H, Hölsä P. Trips to the south – a health hazard. Morbidity of Finnish travellers. *Scand J Infect Dis* 1983;15:375–81.
5. Kantele A. Turistiripuli Etelä- ja Kaakkois-Aasian matkailijoilla. *Suom Lääkäril* 2010; 65:200–1.
6. Harvey K, Esposito DH, Han P, ym. Surveillance for travel-related disease – GeoSentinel surveillance system, United States, 1997–2011. *MMWR Surveill Summ* 2013;62:1–23.
7. Pitzurra R, Fried M, Rogler G, ym. Irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. *J Travel Med* 2011;18:2250–6.
8. Mattila L, Siitonen A, Kyrönseppä H, ym. Seasonal variation in the etiology of travelers' diarrhea. *J Infect Dis* 1992; 165:385–8.
9. Mattila L, Peltola H, Siitonen A, ym. Short-term treatment of travelers' diarrhea with norfloxacin: A double-blind, placebo-controlled study during two seasons. *Clin Infect Dis* 1993;17:779–82.
10. Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, ym. Prevention of travellers' diarrhoea by ral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991;338:1285–9.
11. López-Gigosos R, García-Forte A, Reina-Doña E, ym. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhea by a cholera vaccine WC/rBS. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:380–4.
12. Lundkvist J, Steffen R, Jönsson B. Cost-benefit of WC/rBS oral cholera vaccine for vaccination against ETEC-caused travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2009;16:28–34.
13. Pallaste T. Kakkareissu, joka kannattaa tehdä. Helsingin Sanomat 21.5.2017.