

Hanna Stypulkowska-Misiurewicz, Ewa Gonera

CZERWONKA BAKTERYJNA W 1997 ROKU

W globalnej sytuacji epidemiologicznej czerwonej bakteryjnej nie odnotowano epidemii budzących międzynarodowe zainteresowanie. Nadal w Mozambiku i Rwandzie występują liczne zachorowania wywołane przez silnie toksynogeny szczep *S. dysenteriae* 1 oporny na szereg antybiotyków, w tym na nowe leki przeciwbakteryjne, nowe chinolony.

W Europie utworzono Enter-net – sieć informacji epidemiologicznych dotyczących epidemicznie występujących zachorowań wywołanych przez chorobotwórcze pałeczki jelitowe. System ten zbiera i analizuje informacje o zachorowaniach wywołanych przez *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* 0157 i in. Do udziału w tym programie zaproszono również Polskę.

W 1997 roku w Polsce pogłębia się spadek ogólnej liczby zgłoszonych zachorowań i zapadalności na czerwonkę bakteryjną. Zgłoszono 439 zachorowań, o 1/5 mniej niż w roku 1996, w którym zgłoszono 534 zachorowania i ponad czterokrotnie mniej niż wynosiła mediana rocznej liczby zachorowań zgłoszonych w latach 1991–1995. Zapadalność w Polsce w roku 1997 wynosiła 1,1 na 100 000 mieszkańców osiągając poziom najniższy, jaki kiedykolwiek obserwowano od czasu wprowadzenia rejestracji zachorowań na czerwonkę.

W roku 1996 zapadalność na czerwonkę w Polsce wynosiła 1,4 na 100 000 mieszkańców, natomiast mediana zapadalności w latach 1991–1995 była ponad czterokrotnie wyższa: 4,9 zachorowań wśród 100 000 mieszkańców. Dramatyczny spadek zapadalności na czerwonkę jest prawdopodobnie wynikiem pozytywnych zmian warunków społeczno-ekonomicznych i działaniem służb sanitarnych. Część spadku zapadalności może również wynikać ze znacznego niedorejestrowania zachorowań z powodu ograniczenia lub zaniechania badań bakteriologicznych. Ograniczenia te są rezultatem wprowadzenia odpłatności za badania diagnostyczne wykonywane w pracowniach SSE w przypadkach podejrzenia zakaźnej choroby jelitowej, uprzednio bezpłatnych z mocy ustawy o zwalczaniu chorób zakaźnych.

Przyjęcie zasady, że podstawą do rejestracji zachorowania na czerwonkę jest dodatni wynik bakteriologicznego badania kierunkowego powoduje, że z rejestracji umykają zachorowania na skutek błędów technicznych, niestarannego pobrania i transportu próbki materiału do badania bakteriologicznego. Według przeprowadzonych badań własnych w przeszłości dotyczyło to co najmniej 70% zachorowań, obecnie może to dotyczyć przeszło 50% zachorowań.

Brak jest danych o zgonach z powodu czerwonej. Wprawdzie o dwa województwa zmniejszyła się liczba województw nie rejestrujących czerwonej; nadal nie jest ona wykrywana w 5 województwach: jeleniogórskim, leszczyńskim, opolskim, sieradzkim, wrocławskim, a tylko sporadycznie w 7 województwach: bydgoskim, częstochowskim, kaliskim, krakowskim, łódzkim, piotrkowskim, poznańskim (tab. I).

Tabela I. Czerwonka w Polsce w latach 1996-1997 wg województw*. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 mieszkańców (wg daty rejestracji)

Table I. Shigellosis in Poland in years 1996-1997 by voivodships. Number of cases and incidence rate per 100 000 population (by registration's date)

Województwo	Mediana 1991-1995		1996		1997	
	Zachorowania	Zapadalność	Zachorowania	Zapadalność	Zachorowania	Zapadalność
1	2	3	4	5	6	7
POLSKA	1894	4,9	534	1,4	439	1,1
1. Warszawskie	136	5,6	9	0,4	16	0,7
2. Białkopodlaskie	1	0,3	-	-	3	1,0
3. Białostockie	9	1,3	28	4,0	14	2,0
4. Bielskie	6	0,7	34	3,7	4	0,4
5. Bydgoskie	10	0,9	3	0,3	1	0,1
6. Chełmskie	6	2,4	-	-	13	5,2
7. Ciechanowskie	5	1,1	3	0,7	6	1,4
8. Częstochowskie	3	0,4	3	0,4	1	0,1
9. Elbląskie	17	3,5	52	10,6	30	6,1
10. Gdańskie	33	2,3	5	0,3	4	0,3
11. Gorzowskie	16	3,2	7	1,4	25	4,9
12. Jeleniogórskie	6	1,1	-	-	-	-
13. Kaliskie	-	-	1	0,1	1	0,1
14. Katowickie	22	0,5	14	0,4	11	0,3
15. Kieleckie	66	5,8	14	1,2	20	1,8
16. Konińskie	13	2,7	7	1,5	17	3,5
17. Koszalińskie	39	7,6	9	1,7	4	0,8
18. Krakowskie	20	1,6	5	0,4	1	0,1
19. Krośnieńskie	92	18,4	6	1,2	8	1,6
20. Legnickie	23	4,4	6	1,1	3	0,6
21. Leszczyńskie	4	1,0	-	-	-	-
22. Lubelskie	136	13,3	15	1,5	5	0,5
23. Łomżyńskie	5	1,4	1	0,3	2	0,6
24. Łódzkie	1	0,1	2	0,2	1	0,1
25. Nowosądeckie	17	2,4	17	2,3	6	0,8
26. Olsztyńskie	45	5,9	81	10,5	9	1,2
27. Opolskie	3	0,3	-	-	-	-
28. Ostrołęckie	16	4,0	2	0,5	2	0,5
29. Piłskie	3	0,6	-	-	-	-
30. Piotrkowskie	5	0,8	31	4,8	1	0,2
31. Płockie	4	0,8	5	1,0	7	1,3
32. Poznańskie	2	0,1	1	0,1	1	0,1
33. Przemyskie	62	15,0	6	1,4	19	4,6
34. Radomskie	1	0,1	-	-	2	0,3
35. Rzeszowskie	39	5,3	10	1,3	2	0,3
36. Siedleckie	14	2,1	2	0,3	6	0,9
37. Sieradzkie	-	-	-	-	-	-
38. Skierniewickie	4	0,9	4	0,9	2	0,5

c.d. tab. I

1	2	3	4	5	6	7
39. Słupskie	53	12,5	34	8,0	20	4,7
40. Suwalskie	9	1,9	—	—	9	1,8
41. Szczecińskie	18	1,8	31	3,1	61	6,1
42. Tarnobrzeskie	86	14,2	11	1,8	4	0,7
43. Tarnowskie	53	7,9	5	0,7	3	0,4
44. Toruńskie	5	0,8	5	0,7	3	0,5
45. Wałbrzyskie	49	6,6	22	3,0	3	0,4
46. Włocawskie	—	—	—	—	—	—
47. Wrocławskie	30	2,7	27	2,4	67	5,9
48. Zamojskie	15	3,1	11	2,2	5	1,0
49. Zielonogórskie	13	2,0	5	0,7	17	2,5

* wg biuletynów rocznych PZH/MZiOS „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”

Wykrywalność poprawiły 3 województwa: białkopodlaskie, chełmskie i radomskie. Największą liczbę zachorowań zgłosiły 3 woj. nadodrzańskie na terenie, na którym wystąpiła powódź i które prowadziły wzmożony nadzór epidemiologiczny: wrocławskie (67), gorzowskie (25) i szczecińskie (61) oraz woj. elbląskie (30), w którym zachorowania wystąpiły znacznie wcześniej, w lutym i marcu 1997 i związane były z ogniskiem epidemicznym w zakładzie dziecięcym.

Najwyższa zapadalność wystąpiła w woj. elbląskim i szczecińskim oraz wrocławskim, gorzowskim, przemyskim, słupskim i chełmskim. Pomimo wystąpienia powodzi w dorzeczu Odry i w woj. kieleckim nie zgłoszono wystąpienia epidemii czerwonki obejmujących duże środowiska lub występujących na rozległym terenie. Zgłoszono 12 ognisk czerwonki (tab. II). Jak wynika z analizy zachorowań wg. województw oraz z opisów epidemii nadesłanych do MZiOS, najliczniejsze zgrupowanie zachorowań zgłoszono z epidemii w przedszkolu we Wrocławiu na terenie TSSE Fabryczna, we wrześniu, a więc już po ustąpieniu fali powodziowej. Zachorowało tam 35 osób, w tym dwie osoby z personelu i jedna z nich (woźna) mogła być źródłem zakażenia. W trzech ogniskach epidemii miały przebieg sugerujący zatrucie pokarmowe. Wynik badania bakteriologicznego, oraz przedłużające się trwanie ogniska do kilku dni, a nawet tygodni (17 dni, lub dłużej) decydowały o rejestracji zachorowań jako zachorowań na czerwonkę.

Najczęściej dochodzenie nie mogło ujawnić nośnika czynnika zakaźnego z powodu kilkudniowego okresu wylegania i występowania wtórnych zachorowań kontaktowych.

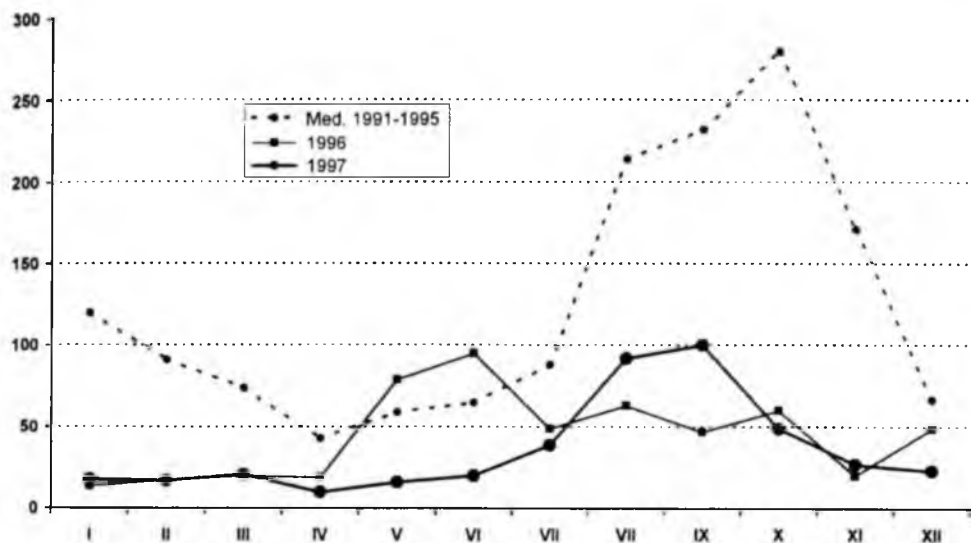
Krzywa sezonowa była płaska, tylko niewiele uniesiona w sierpniu i we wrześniu, w miesiącach, w których zgłoszono po 100 zachorowań na czerwonkę (ryc. 1). Jak w latach poprzednich wystąpił letnio-jesienny wzrost liczby zgłoszonych zachorowań. W tym okresie dieta bogata w owoce powoduje uaktywnienie się nosicieli wydających pałeczki czerwonki, występuje większe skażenie wody i środowiska odchodami ludzkimi. Dawka zakaźna w przypadku pałeczek czerwonki jest bardzo mała i wynosi 10–100 komórek bakteryjnych co powoduje, że zakażenie przenosi się nie tylko przez brudne ręce, ale również przez zainfekowane przedmioty.

Tabela II. Większe epidemie i ogniska czerwonki bakteryjnej w Polsce w 1997 roku. (na podstawie rocznych sprawozdań MZ-57 i opisów nadesłanych do MZiOS)

Table II. Outbreaks of shigellosis in Poland in 1997 year (source: annual and epidemic's reports of sanitary epidemiological stations)

L.p.	Czynnik etiologiczny	Liczba chorych (l. hospitaliz.)	Miesiąc	Województwo	Miejscowość (środowisko)	Źródło zakażenia (nośnik)
*1.	<i>S. flexneri 1b</i>	14 (0)	VII	białostockie	Białystok, (dom dziecka)	prod. mleczarskie ?
*2.	<i>S. sonnei</i>	18 (0)	II-III	elbląskie	Elbląg, (dom dziecka)	woda?
*3.	<i>S. sonnei</i>	22 (9)	V-VIII	szczecińskie	Szczecin, (ośr. szk.-wych.) i gm. Chojna (rodziny)	kontaktowe
*4.	<i>S. sonnei</i>	7 (4)	VIII-IX	katowickie	Katowice, (specj. ośr. wych.)	lody?
*5.	<i>S. sonnei</i>	7 (6)	VIII	chełmskie	wieś Żółtowiec (2 rodziny)	kontaktowe (nosiciel)
*6.	<i>S. sonnei</i>	25 (14)	VII-X	gorzowskie	wieś Oborzany (szkoła)	kontaktowe
*7.	<i>S. sonnei</i>	20 (4)	VI-VII	wrocławskie	wieś Strzeszów i Trzebnica (szkoła i przedszkole)	kontaktowe?
*8.	<i>S. sonnei</i>	47 (0)	IX	wrocławskie	Wrocław (przedszkole i rodziny)	kontaktowe
*9.	<i>S. sonnei</i>	4 (0)	XI	szczecińskie	wieś Reska i Szczecin (ośr. szkolno-wych.)	kontaktowe
10.	<i>S. sonnei</i>	18 (?)	VIII-X	kieleckie	? (m. 50-99 tys. mieszk.)	?
11.	<i>S. sonnei</i>	11 (?)	VIII-XI	zielonogórskie	? (wieś)	?

* opisy ognisk nadesłane do MZOS lub PZH



Ryc. 1. Czerwonka w Polsce w latach 1996-1997. Liczba zachorowań w miesiącach (wg daty zachorowania)

Fig. 1. Shigellosis in Poland. Seasonal distribution in years 1996-1997 (by date of onset of illness)

Chociaż z miast zgłoszono większą liczbę chorych niż ze wsi, ale zapadalność na czerwonkę była podobna (tab. III). Największą liczbę zachorowań 162 zgłoszono w trzech miastach o liczbie mieszkańców powyżej 100 000: we Wrocławiu, Szczecinie i Elblągu.

Płeć odgrywała rolę w zapadalności na czerwonkę w zależności od wieku (tab. IV); wśród chorych dzieci w wieku 0-4 lat, wyższa zapadalność wystąpiła wśród chłopców

Tabela III. Czerwonka w Polsce w latach 1996-1997*.

Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 w miastach i na wsi.

Table III. Shigellosis in Poland in years 1996-1997.

Number of cases and incidence rate per 100 000 in urban and rural population

Teren	1991-1995 (mediana)		1996		1997	
	l. zachor.	zapid.	l. zachor.	zapid.	l. zachor.	zapid.
Miasta < 20 tys.	284	6,3	68	1,46	24	0,51
20-49 tys.	135	3,2	132	3,13	25	0,59
50-99 tys.	208	6,0	29	0,85	52	1,52
> 100 tys.	517	4,4	107	0,92	162	1,40
Miasto - ogółem	1 257	5,3	336	1,41	263	1,10
Wieś	637	4,4	198	1,34	176	1,20
Ogółem	1 894	4,9	534	1,38	439	1,14

* wg biuletynów rocznych PZH/MZIOS „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”

Tabela IV. Czerwonka w Polsce w 1997 roku wg wieku*. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 mieszkańców w mieście i na wsi oraz wśród mężczyzn i kobiet (wg daty rejestracji)

Table IV. Shigellosis in Poland in 1997 year by age, sex and terrain. Number of cases and incidence rate per 100 000 by age: in urban and rural population, in men and women (by date of registration)

Grupy wieku	Teren				Ogółem		Płeć			
	Miasto		Wieś				Mężczyźni		Kobiety	
	l. zachor.	zapid.	l. zachor.	zapid.	l. zachor.	zapid.	l. zachor.	zapid.	l. zachor.	zapid.
Ogółem	263	1,1	176	1,2	439	1,1	234	1,2	205	1,0
0	7	3,1	4	2,1	11	2,6	7	3,2	4	2,0
1	7	3,0	4	2,1	11	2,6	8	3,7	3	1,5
2	12	4,9	10	4,9	22	4,9	13	5,6	9	4,1
3	39	15,0	13	5,9	52	10,8	31	12,6	21	9,0
4	24	8,9	11	4,9	35	7,1	19	7,5	16	6,6
0-4	89	7,2	42	4,0	131	5,8	78	6,7	53	4,8
5-9	74	4,8	52	4,3	126	4,6	65	4,6	61	4,6
10-19	58	1,4	46	1,8	104	1,6	59	1,8	45	1,4
20-29	14	0,4	6	0,3	20	0,4	6	0,2	14	0,5
30-39	13	0,4	11	0,5	24	0,4	10	0,4	14	0,5
40-49	6	0,1	4	0,2	10	0,2	7	0,2	3	0,1
50-59	5	0,2	4	0,3	9	0,2	6	0,3	3	0,2
> 60	4	0,1	11	0,4	15	0,2	3	0,1	12	0,3

* wg biuletynów rocznych PZH/MZiOS „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”

niz wśród dziewcząt., w wieku 5-19 lat zapadalność u obu płci była podobna, od 20-39 lat i powyżej 60 lat na czerwonkę kobiety zapadały częściej w związku z opieką nad chorymi dziećmi w rodzinach i w zakładach opiekuńczych.

Podobnie jak w latach ubiegłych, największą liczbę zachorowań zarejestrowano wśród dzieci w wieku 3 lat (zapadalność 15,0 na 100 000) i 4 lat (zapadalność 8,9/100 000) zamieszkałych w miastach. Zapadalność dzieci w wieku poniżej 1 i w 1 roku życia, w wieku 5-9 lat oraz 10-19 była podobna w mieście jak i na wsi. Również w starszych grupach wieku zapadalność w mieście i na wsi niewiele się różniła (tab. IV).

Etiologia zgłoszonych zachorowań (tab. V), była podobna do obserwowanej w poprzednich latach: 90% zachorowań wywołanych było przez *S. sonnei*, a tylko 7,8% przez *S. flexneri*, zwraca jednak uwagę znacznie większa liczba zachorowań wywołanych przez *S. flexneri*, która wystąpiła u dzieci w wieku 0-4 lat. W poprzednich latach *S. flexneri* występowała głównie u osób wiekowych, przebywających w Ośrodkach Opieki Społecznej.

Nie zgłoszono zachorowań wywołanych przez *S. boydii* i tylko jedno sporadyczne zachorowanie wywołane było przez *S. dysenteriae*.

Z porównania tabeli V i VI wynika, że znaczna część zachorowań (134) została zgłoszona w wyniku dochodzenia epidemiologicznego i badania bakteriologicznego osób ze styczności (wykryto ogółem 140 osób wydalających pałeczki czerwonki),

Tabela V. Czerwonka w Polsce w 1997 roku – wg wieku i czynnika etiologicznego*.

Liczba i odsetki chorych (wg daty rejestracji)

Table V. Shigellosis in Poland in 1997 year by age and etiological agent.

Number and percentage of cases (by date of registration)

Grupy wieku	Ogółem		Rozpoznanie bakteriologiczno-epidemiologiczne						Rozp. klin.		
			<i>S. sonnei</i>		<i>S. flexneri</i>		Inne				
	l. zachor.	%	l. zachor.	%	l. zachor.	%	<i>S. dysent.</i>	<i>S. boydii</i>		<i>S. spec.</i>	
0-4	131	29,8	106	26,8	23	67,7	-	-	-	2	
5-9	126	28,7	120	30,4	2	5,9	-	-	1	3	
10-19	104	23,7	100	25,3	3	8,8	1	-	-	-	
20-29	20	4,6	18	4,6	1	2,9	-	-	-	1	
30-39	24	5,5	23	5,8	-	-	-	-	-	1	
40-49	10	2,3	7	1,8	2	5,9	-	-	-	1	
50-59	9	2,0	9	2,3	-	-	-	-	-	-	
> 60	15	3,4	12	3,0	3	8,8	-	-	-	-	
Ogółem:	1997 r. l.	439	100,0	395	100,0	34	100,0	1	0	1	8
	%	100,0		90,0		7,8		0,2	-	0,2	1,8
Ogółem:	1996 r. l.	534	100,0	503	100,0	22	100,0	0	1	2	2
	%	100,0		94,2		4,1		-	0,2	0,4	0,4

* na podstawie rocznych sprawozdań MZ-57 i opracowań Dz. Epidemiologii 49 WSSE

Tabela VI. Czerwonka bakteryjna w Polsce w 1997 roku. Wyniki badań bakteriologicznych w kierunku pałeczek Shigella (na podstawie materiałów pracowni bakteriologicznych 49 WSSE)

Table VI. Shigellosis in Poland in 1997 year. Positive results of bacteriological examinations of different groups of persons (cases, convalescents, contacts and foodstuffs) (source: laboratory annual reports of all sanitary-epidemiological stations)

Shigella gatunek/typ	Grupy osób bakteriologicznie dodatnich					
	chorzy	ozdrow.	nosiciele	styczność	branżowcy*	
					1997	1996
<i>S. sonnei</i>	250	86	29	132	27	27
<i>S. flexneri</i> razem	10	3	-	8	1	4
w tym typ: 6	2	1	-	-	-	1
1b	5	-	-	-	-	-
4a	2	-	-	-	-	2
Y	1	-	-	8	1	1
<i>S. dysenteriae</i>	1	2	-	-	-	-
Ogółem: 1997	261	89	29	140	28	-
1996	360	74	27	201	-	31

* Odsetek nosicieli wśród ogólnej liczby badanych na nosicielstwo:

w 1996 r. – 0,005% (568 877 zbadanych); w 1997 r. – 0,006% (496 465 zbadanych).

lub ozdrowieńców (89 osób). Wśród badanych pracowników branżowych zakażenie *Shigella* stwierdzano niezwykle rzadko, występowało tylko u 28 osób na 496 465 badanych trzykrotnie (0,006%).

W roku 1997 wszystkie szczepy *S. flexneri* były typowane serologicznie w Krajowym Ośrodku Shigella: 10 szczepów określono jako *S. flexneri* Y, 5 jako *S. flexneri* 1b, 3 jako *S. flexneri* 6 i dwa jako *S. flexneri* 4a. Zwraca uwagę brak dotychczas najczęściej występujących serotypów *S. flexneri* 3a i *S. flexneri* 2a.

Pałeczki *Shigella*, w przeciwieństwie do *Salmonella*, należą do bakterii namnażających się wewnątrz komórek nabłonka jelitowego i często wymagających do wzrostu puryn, witamin z grupy B, amidu kwasu nikotynowego i innych składników występujących w wyciągu mięsny, aktualnie zastępowany w dostępnych komercyjnie podłożach przez hydrolizat kazeiny. Szczególnie dotyczy to inwazyjnych form rzadziej izolowanych serotypów *S. flexneri* m.in. 1a ale także 2a.

Przegląd lekooporności szczepów nadesłanych w 1997 roku do Krajowego Ośrodka Shigella w PZH wykazał, że 100% szczepów *S. sonnei* opornych było na sulfonamidy (50% również na trimetoprim), streptomycynę i ampicylinę, 52% na tetracykliny. Nie stwierdzono oporności na kolistynę, nifuroksazyd i chloramfenikol. Wśród szczepów *S. flexneri* wystąpiła oporność podobna jak wśród *S. sonnei*, a ponadto oporność 33% szczepów na chloramfenikol, kolistynę i kwas nalidyksowy.

W roku 1997 przeprowadzono badania kontrolne jakości pracy diagnostycznej WSSE, na podstawie oceny możliwości wyhodowania różnych odmian pałeczki czerwonej oraz *Vibrio cholerae*. Stwierdzono, że wiele pracowni nie dysponuje podłożami o jakości odpowiedniej do wykrywania tych bakterii w próbkach materiału przysyłanego do badań bakteriologicznych. Należy się spodziewać, że w roku następnym diagnostyka zakażeń pałeczkami *Shigella* poprawi się.

Należałoby powrócić do nieodpłatnego przyjmowania badań w kierunku *Shigella* i *Salmonella* w przypadku wystąpienia podejrzenia choroby zakaźnej z uwagi na zagrożenie społeczne szerzeniem się chorób epidemicznych. W przeciwnym razie brak będzie informacji niezbędnych dla zapobiegania szerzeniu się tych zakażeń w kraju.

W roku 1997 nie zgłoszono zachorowań importowanych z zagranicy, sporadyczne zachorowanie afrykańczyka nie zostało w Warszawie odnotowane w zgłoszeniach o zachorowaniu na chorobę zakaźną.

H. Stypułkowska-Misiurewicz, E. Gonera

DYSENTERY IN POLAND IN 1997

SUMMARY

Notifications of dysentery fell to their lowest yearly total since 1918. The 1997 total figure of 439 was 18% lower than in 1996 (534 cases) and of 1353 cases (75%) lower than the median yearly figure in 1991-95 (1894 cases). Incidence rate in 1997 was 1,1/100 000 inhabitants, the lowest ever notified. In 1996 incidence rate was 1,4 for 100 000 inhabitants and median incidence rate in 1991-1995 was 4,9.

Dysentery was not diagnosed in 24% administrative regions of Poland. No case of dysentery has been notified in 5/49 regions, only one single patients in 7/49 regions.

80% of patients were children 0-19 years old. The highest incidence rate (15,0 per 100 000) was found in children 3 years old and in children 4 years old (8,9/100 000) - residents of towns.

Only bacteriological confirmed *Shigella* infection was notified as dysentery. In 1997 bacteriological examination for such purpose stopped to be done free of charge.

Except one outbreak dispensed in Wrocław all other outbreaks were limited to the children institution: schools, kindergartens or social care institutions. There were 12 outbreaks, 11 due to *S. sonnei* infection, and one to *S. flexneri* 1b.

The quality control test performed by bacteriological laboratories of Sanitary Epidemiological Service revealed that not all of them used bacteriological media efficient for all types of *Shigella*.

Adres autora:

Prof. Hanna Stypułkowska-Misiurewicz

Zakład Bakteriologii Państwowego Zakładu Higieny

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa