Klinička slika, dijagnostika i liječenje kala-azar bolesti na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u razdoblju od 2000. do 2019. godine

Laco, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:125982

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Laco

KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE KALA-AZAR BOLESTI NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT i MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U SPLITU U RAZDOBLJU OD 2000. DO 2019. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:
2020./2021.

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Ivo Ivić

Split, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Laco

KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE KALA-AZAR BOLESTI NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT i MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U SPLITU U RAZDOBLJU OD 2000. DO 2019. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:
2020./2021.

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Ivo Ivić

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1. Etiologija 2
1.1.1. Životni ciklus 2
1.1.2. Vektor i domaćin 3
1.2. Epidemiologija 3
1.3. Klinička slika 3
1.3.1. Inkubacija 3
1.3.2. Klinička prezentacija u imunokompetentnih osoba 4
1.3.3. Klinička prezentacija u pacijenata s AIDS-om 5
1.4. Diferencijalna dijagnoza 5
1.5. Dijagnostika 6
1.5.1. Laboratorijski nalazi 6
1.5.2. Parazitološka dijagnostika 6
1.5.3. Serološka dijagnostika 7
1.5.4. Molekularna dijagnostika 8
1.6. Liječenje 8
1.6.1. Natrijev stiboglukonat 9
1.6.2. Amfotericin B 9
1.6.3. Alopurinol 10
1.6.4. Miltefosin 10
1.7. Prevencija bolesti 11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 12
2.1.Hipoteza 13
2.2.Ciljevi istraživanja 13
3.MATERIJALI I METODE 14

3.1. Ispitanici 15
3.2. Organizacija studije 15
3.3. Metode prikupljanja podataka 15
3.4. Obrada podataka 15
4.REZULTATI 16
5.RASPRAVA 27
6.ZAKLJUČCI 30
7.LITERATURA 32
8.SAŽETAK 38
9.SUMMARY 40
10.ŽIVOTOPIS 42

ZAHVALA

Zahvaljujem se svome mentoru, prof. Ivi Iviću, na podršci, korisnim savjetima te velikom razumijevanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.
Veliko hvala i mojim roditeljima te sestri, koji su bili ogromna podrška svih ovih šest godina, pomagali mi prebroditi sve poteškoće, a svim malim uspjesima se veselili i više od mene.
Hvala i svim mojim prijateljima, posebno kolegama s faksa, na ronzanju i smijanju, podršci i suosjećanju.
Hvala i Vjeki, na psihičkoj i moralnoj potpori od druge godine, i na slušanju medicinskih stvari koje ga nimalo nisu zanimale.
Za kraj, zahvaljujem se jednom malom pacijentu koji više i nije tako malen, što me svakodnevno podsjećao da ovi podatci nisu samo brojke.

POPIS KRATICA

HIV – virus humane imunodeficijencije od eng. *human immunodeficiency virus*

AIDS –sindrom stečene imunodeficijencije od eng. *acquired immunodeficiency syndrome*

IFA – indirektni imunofluorescentni test od eng. *immunofluorescence assay*

ELISA (EIA) – imunoenzimski test od eng. *enzyme-linked immunosorbent assay*

DAT – direktni antiglobulinski test od eng. *direct antiglobulin test*

WB – eng. *western blot*

PCR – lančana reakcija polimeraze od eng. *polymerase chain reaction*

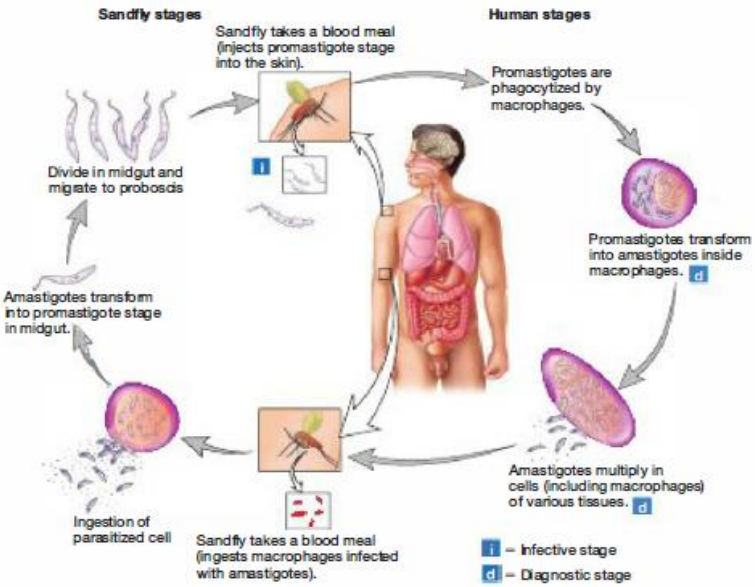
1.UVOD

1.1. Etiologija

Visceralna lišmanioza, poznata kao kala-azar, sustavna je bolest uzrokovana obveznim unutarstaničnim parazitom iz roda *Leishmania*. Oko 21 vrsta iz roda *Leishmania* patogene su za ljude. Najčešće je uzrokuju *L. donovani* i *L. infantum* (1,2).

1.1.1. Životni ciklus

Lišmanije su diploidne protozoe s dimorfnim životnim ciklusom. Životni ciklus (Slika 1.) započinje kada se promastigot koji se nalazi u probavnom traktu nevida (*Phlebotomus sp.*), prenese u domaćina. Promastigoti su izduženi pokretni oblici parazita, širine 1,5 do 3,5 i duljine 15 do 200 µm. Do njihove inokulacije u kožu sisavca dolazi ubodom ženke nevida, a potom ih fagocitraju makrofagi u dermisu kože. U makrofagima dolazi do pretvorbe u amastigote, intracelularne okrugle ili ovalne oblike parazita bez biča, promjera od 3 do 5 µm. Amastigoti se nalaze u fagolizosomima, gdje se umnažaju jednostavnom binarnom diobom dok ne dođe do rupture stanice te infekcije okolnog retikuloendotelnog tkiva, tj. mononuklearnih fagocita (3). Razvoj unutar vektora započinje ingestijom krvi koja sadrži makrofage inficirane amastigotima. Promjenom uvjeta iz organizma domaćina u one u probavnom sustavu nevida (npr. pad pH i temperature) dolazi do morfološke transformacije parazita – iz amastigota u promastigote. Promastigot se razvija do svog infektivnog oblika, koji se dostavlja u kožu domaćina tijekom sljedećeg hranjenja krvlju (4).



Slika 1 Životni ciklus *L.donovani* (preuzeto iz: Willey J, Sherwood L, Woolverton C. Prescott's Microbiology. 9.izdanje. New York: McGraw-Hill; 2014. 944 str.)

1.1.2. Vektor i domaćin

Nevidi su prirodni vektori *Leishmania spp.* u mediteranskim zemljama. *L. infantum* raširena je u regiji, uzrokuje visceralnu i kožnu lišmaniozu. Od više od 50 vrsta nevida opisanih u Europi, Sjevernoj Africi, Bliskom Istoku i Kavkazu, jedanaest je potvrđenih ili suspektnih vektora *L. infantum*. Uključuju *P. alexandri, P. ariasi, P. balkanicus, P. halepensis, P. kandelakii, P. langeroni, P. major, P. mascittii, P. perfiliewi, P. perniciosus* i *P. tobbi.* Sve u svemu, *P. perniciosus* je najvažniji vektor *L. infantum* u Europi. *Phlebotomus major* čini kompleks vrsta; varijanta opisana u Europi je *P. Neglectus* (5). Među vrstama koje u Hrvatskoj mogu djelovati kao vektori *L. infantum* najzastupljeniji su *Phlebotomus tobbi* i *P. neglectus* (6). Visceralna lišmanioza zbog *L. infantum* zoonoza je u kojoj su psi glavni rezervoari. Endemična je u područjima tropskih krajeva, subtropa i južne Europe. Endemska područja u Hrvatskoj uključuju srednju i južnu Dalmaciju, ali bolest je sporadična (7). Domaći pas smatra se jednim od glavnih domaćina lišmanija u području Mediterana. I drugi sisavci (glodavci, mačke, konji i dr.) igraju značajnu ulogu u prijenosu parazita. U endemičnim područjima Europe, izvještava se o seroprevalenciji pseće lišmanioze od 23% (8).

1.2. Epidemiologija

Procjena WHO-a (eng. *World Health Organization*) je da se godišnje u svijetu javlja 200000-400000 novih slučajeva visceralne lišmanioze. U Europi, visceralna lišmanioza endemična je u 9 država, tj. čini 2% svjetskih slučajeva (9). U Hrvatskoj postoje stabilna žarišta bolesti u središnjoj i južnoj obalnoj Hrvatskoj (Dalmacija) od početka 20. stoljeća. U ovoj regiji slučajevi bolesti su u padu i javljaju se isključivo sporadično nakon pedesetih godina 20.stoljeća (10). U razdoblju od 2000. do 2019. godine, u Splitsko-dalmatinskoj županiji zabilježeno je 30 slučajeva kala-azara, uz 1 smrtni slučaj (11,12,13).

1.3. Klinička slika

1.3.1. Inkubacija

Razdoblje inkubacije obično je 2 do 8 mjeseci, ali ima širok raspon, od samo 10 dana ili do dulje od godinu dana. Klinička bolest može se očitovati simptomima godinama nakon izlaganja kod osoba koje postanu imunokompromitirane zbog infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) koja dovodi do AIDS-a; imunosupresivnh lijekova poput kronične primjene kortikosteroida, metotreksata ili nakon transplantacije organa. Svatko tko je boravio

ili putovao u krajeve endemične za lišmaniozu riskira kasnu reaktivaciju ako on ili ona postane imunosno oslabljen (14).

1.3.2. Klinička prezentacija u imunokompetentnih osoba

Kliničke manifestacije kala azara slične su u svim endemskim područjima. Bolest je subakutno – kroničnog tijeka i simptomi se javljaju postepeno. Mogu progredirati tjednima i mjesecima. Karakterizira je perzistentno nepravilna vrućica i splenomegalija. Pancitopenija, hepatomegalija, anoreksija i gubitak težine česti su znakovi, osobito u bolesnika kojima simptomi nastupaju kasno. Vrućica može biti intermitentna, remitentna s temperaturnim skokovima dva puta dnevno ili, rjeđe, kontinuirana. Temperaturni skokovi praćeni su tresavicom i zimicom, a pad temperature jakim znojenjem. Koža postaje suha, perutava, tanka, a nakon nekoliko mjeseci poprima sivkastu boju. Hiperpigmentacija kože je vjerojatno rezultat povećane proizvodnje adrenokortikotropnog hormona izazvanog citokinima, zbog čega je bolesti dan hindski naziv *kala-azar* (crna groznica) (14,15). Splenomegalija je istaknut klinički znak. Na fizikalnom pregledu slezena je uvećana u većoj mjeri od jetre, tipično 5-15 cm ispod lijevog rebrenog luka. Međutim, treba napomenuti da splenomegalija može biti odsutna u 5% slučajeva. Slezena je glatka, često palpatorno mekana do srednje čvrste konzistencije, dok prisutnost tvrde slezene može sugerirati hematološki poremećaj ili drugu dijagnozu, poput shistosomijaze (16). Jetra je povećana, glatka, oštra ruba i mekane konzistencije. Limfadenopatija može biti generalizirana ili ograničena na samo jednu regiju. U kasnijim fazama bolesti mogu se javiti i edemi, osobito u djece i kod pothranjenosti. Moguća je i hemoragija, najčešće epistaksa kod djece te petehijalna krvarenja udova. Tijek bolesti je progresivan i neliječeni pacijenti umiru u roku od dvije godine od pojave simptoma (17).

Slika 2 Pacijent s visceralnom lišmaniozom i splenomegalijom (preuzeto iz: Van Grievsen J, Diro E. Visceral Leishmaniasis. Infectious Disease Clinics of North America. 2012. doi:10.1016/j.idc.2012.03.005.)

1.3.3. Klinička prezentacija u pacijenata s AIDS-om

Istodobna infekcija HIV-om jedan je od glavnih izazova za kontrolu visceralne lišmanijaze. HIV je odgovoran za ponovnu pojavu visceralne lišmanijaze u južnoj Europi krajem 1990-ih. HIV i Leishmania dijele zajednički imunopatološki mehanizam koji uključuje makrofage i dendritične stanice, što rezultira ubrzanim napredovanjem obje bolesti zbog povećane replikacije patogena. Testiranje na HIV trebalo bi biti obvezno u svih pacijenata koji imaju visceralnu lišmanijazu. Bolesnici oboljeli od AIDS-a javljaju se s težim i atipičnijim manifestacijama visceralne lišmanijaze, što zahtijeva različite dijagnostičke pristupe; na primjer, u istočnoj Africi pokazalo se da su brzi dijagnostički testovi manje osjetljivi u HIV pozitivnih pacijenata nego u HIV negativnih (18). U bolesnika s HIV-infekcijom česte su asimptomatske infekcije lišmanijama. Tijekom imunosupresije u kasnoj fazi HIV infekcije, klinički se visceralna lišmanijaza može se predstaviti kao oportunistička infekcija. Visceralna lišmanijaza u ovih se bolesnika obično javlja s tipičnom kliničkom slikom vrućice, hepatomegalije, splenomegalije, gubitka težine i pancitopenije kada pacijenti imaju broj CD4+ limfocita veći od $0{,}05 \times 10^9$/L., a atipične kliničke slike i lokalizacija parazita češći kada su stanice CD4+ manje od $0{,}05 \times 10^9$/L. Bolesnici oboljeli od AIDS-a imaju opsežno zahvaćen gastrointestinalni trakt uključujući oralnu sluznicu, jednjak, želudac i tanko crijevo te bolest praćenu pojavom kroničnog proljeva. Opisana su također zahvaćenost pluća i pleure koji se predstavljaju kao pleuralni izljev te zahvaćenost koštane srži koja se predstavlja kao aplastična anemija. Incidencija lišmanijskih oportunističkih infekcija smanjila se uvođenjem suvremenih režima antiretrovirusnih lijekova, ali broj slučajeva koinfekcije u svijetu može se dramatično povećati jer se HIV infekcija nastavlja širiti u endemičnim regijama (19).

1.4. Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi kasnijega stadija visceralne lišmanijaze simptomi i znakovi ograničeni su na hematološke maligne bolesti, a povremeno i na diseminiranu histoplazmozu. Akutna visceralna lišmanijaza ima mnogo širi raspon dijagnoza koje valja uzeti u obzir, uključujući malariju, enterične groznice, bakterijski endokarditis, sarkoidozu, hemofagocitne sindrome, tifus, akutnu Chagasovu bolest (u Latinskoj Americi), akutnu shistosomijazu, milijarnu tuberkulozu i amebični apsces jetre. Subakutna ili kronična visceralna lišmanijaza može se zamijeniti s brucelozom, produljenom bakteriemijom salmonele, histoplazmozom, infektivnom mononukleozom, limfomom, leukemijom, mijeloproliferativnim bolestima, hepatosplenomegalijom u sklopu shistosomijaze i malarijom (20).

1.5. Dijagnostika

Za postavljanje dijagnoze visceralne lišmanioze, potrebna su barem jedan od sljedeća četiri kriterija:

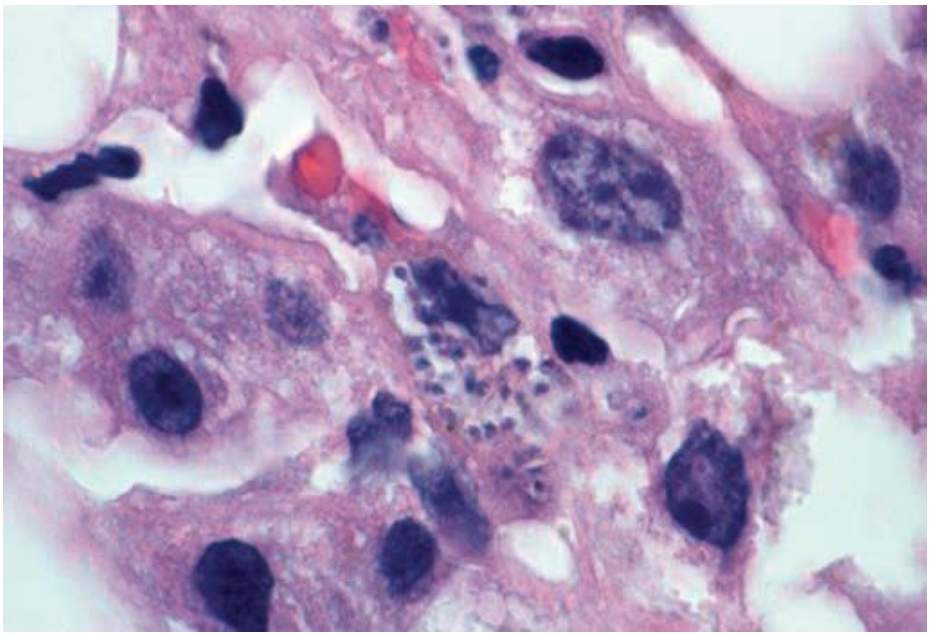
- pozitivna parazitološka pretraga na L. donovani u bojenim razmazima uzoraka koštane srži, jetre, krvi,slezene i limfnih čvorova;
- pozitivna kultivacija L. donovani iz bioptičkih uzoraka ili uzoraka dobivenih aspiratom;
- pozitivan serološki nalaz (IFA, EIA, WB) u serumu bolesnika;
- dokaz nukleinskih kiselina PCR metodom (21).

1.5.1. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi uključuju anemiju, leukopeniju, trombocitopeniju i hipergamaglobulinemiju. Anemija je gotovo uvijek prisutna i može biti teška. Obično je normocitna i normokromna, a čini se da je posljedica kombinacije čimbenika koji uključuju hemolizu, nadomještanje srži makrofazima zaraženim Leishmaniom, krvarenje, sekvestraciju eritrocita u slezeni, hemodiluciju te supresivne učinke citokina poput TNF-a na koštanu srž. Leukopenija je također istaknuta, s brojem leukocita povremeno i do $1x10^9$/L. Nije poznato je li promatrana neutropenija posljedica povećane marginacije, sekvestracije u slezeni, autoimunog procesa ili kombinacije tih čimbenika. Hipergamaglobulinemija, imunološki kompleksi u cirkulaciji i reumatoidni čimbenici prisutni su u serumima većine bolesnika s visceralnom lišmanijazom. Razina globulina može biti i do 90 g /L, a tipičan je nizak omjer albumina i globulina. Stopa sedimentacije eritrocita je obično ubrzana (22).

1.5.2. Parazitološka dijagnostika

Trenutni zlatni standard za dijagnozu lišmanioze oslanja se na vizualizaciju amastigota unutar makrofaga mikroskopskim pregledom aspirata ili punktata tkiva (slezene, koštane srži ili limfnih čvorova) nakon Giemsa bojenja. Na slici 2. prikazani su *Leishmania donovani* amastigoti u bioptatu jetre. Dok se u Europi najčešće radi aspiracija koštane srži, aspiracija slezene pretežno se koristi u Africi i Aziji. Aspiracija slezene povezana je s rizikom od životno opasnih krvarenja (učestalosti 0,1%). Specifičnost mikroskopije je velika, ali osjetljivost varira između aspirata slezene (93% –99%), koštane srži (52% –85%) i limfnih čvorova (52% –58%). Kultura može dodatno poboljšati osjetljivost, ali zahtijeva posebne medije: Novy-MacNeal-Nicolle (NNN). Rast može potrajati i do nekoliko tjedana (23).



Slika 3 Amastigoti Leishmaniae donovani u bioptatu jetre (preuzeto iz: Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. Medicinska mikrobiologija. 1.hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. 727 str.)

1.5.3. Serološka dijagnostika

Za dijagnozu lišmanijaze dostupni su razni neinvazivni testovi, različitih specifičnosti i osjetljivosti. Najčešće se koriste IFA, ELISA i DAT. Osjetljivost i specifičnost takvih dijagnostičkih metoda ovisi o vrsti, izvoru i čistoći korištenih antigena, jer neki od antigena lišmanija imaju zajedničke unakrsne reaktivne epitope s drugim mikroorganizmima. ELISA se koristi kao učinkovit probirni test za visceralnu lišmanijazu ako su definirani prikladan antigen i optimalni uvjeti za specifičnu reakciju antigen – antitijelo (24). IFA test se temelji na otkrivanju antitijela, koja su dokaziva u vrlo ranim fazama infekcije i više se ne mogu detektirati šest do devet mjeseci nakon izlječenja. Ako se antitijela zadržavaju u niskim titrima, to je pokazatelj vjerojatnog recidiva. Osjetljiv je (96%) i specifičan (98%). Međutim, IFA može pokazati lažno pozitivne rezultate i križnu reaktivnost s antitijelima na uzročnike malarije, tuberkuloze, bruceloze te trbušnog tifusa. U testu direktne aglutinacije (DAT), promastigoti se inkubiraju sa serumima pacijenata i aglutinacija se uočava nakon inkubacije preko noći. To je vrlo specifičan, osjetljiv, jeftin i jednostavan test. Imao je procjene osjetljivosti i specifičnosti od 94,8%, odnosno 85,9%. Međutim, glavni nedostatak DAT-a je relativno dugo vrijeme inkubacije i visoka cijena antigena. Kao i kod bilo kojeg testa na temelju antitijela, DAT ostaje pozitivan dugo vremena nakon što se bolest izliječi, pa se stoga ne može koristiti za praćenje

uspješnosti terapije ili za dijagnozu recidiva. Nadalje, oko 20-30% zdravih osoba koje žive u endemskim područjima imaju pozitivan test s DAT-om (24,25).

1.5.4. Molekularna dijagnostika

Iako su različite metode molekularne dijagnostike u upotrebi za dijagnozu visceralne lišmanijaze, testovi temeljeni na PCR-u (eng. *polymerase chain reaction* – lančana reakcija polimeraze) predstavljaju glavni dijagnostički pristup. PCR ima visoku osjetljivost i specifičnost, bez obzira na vrstu ili rod lišmanije i kod uzimanja uzoraka dobivenih manje invazivnim metodama (periferna krv, slina). PCR je posebno relevantan za uzorke s niskom količinom parazita, u pacijenata sa koinfekcijom HIV-om te u diferencijalnoj dijagnozi prije početka liječenja. Također, količina parazita u tkivu domaćina može se procijeniti pomoću PCR-a. To može biti značajno za praćenje napredovanja bolesti i ishoda liječenja. U usporedbi s drugim dostupnim dijagnostičkim tehnikama, molekularni pristupi i dalje su skupi i zahtijevaju tehnološku stručnost. Ove metode imaju više koristi u regijama gdje visceralna lišmanijaza nije endemična, dok u endemičnim područjima mikrobiološka dijagnostika ostaje zlatni standard dijagnoze visceralne lišmanioze (26).

1.6. Liječenje

Preporuke za liječenje visceralne lišmanijaze na području Mediterana prema smjernicama WHO-a (eng. *World Health Organization*) su:

1. linija liječenja – liposomalni amfotericin B u dnevnoj dozi od 3–5 mg/kg intravenskom infuzijom koja se daje tijekom 3–6 dana, do ukupne doze od 18–21 mg/kg;
2. linija liječenja - petovalentni antimoni, npr. natrijev stiboglukonat u dozi od 20 mg/ kg dnevno intramuskularno tijekom 28 dana;
3. linija liječenja – konvencionalni amfotericin B (deoksikolat) u dnevnoj dozi od 0,75–1,0 mg/kg intravenskom infuzijom do ukupne doze od 2–3 g (27).

Prema smjernicama IDSA-e (eng. *Infectious Diseases Society of America*) i ASTMH-a (eng. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*), za imunokompetentne pacijente s visceralnom lišmanijazom preporuča se liječenje s liposomalnim amfotericinom B u dozi od 3 mg/kg dnevno intravenski, i to od prvog do petog dana, zatim četrnaestog te dvadeset i prvog dana, u ukupnoj dozi od 21 mg/kg. Pentavalentni antimoni (npr. natrijev stiboglukonat) mogu se davati u dozi od 20 mg/kg intramuskularno tijekom 28 dana. U slučaju relapsa bolesti daje se drugi lijek ili viša doza lijeka kojim je započeta terapija, posebno u slučaju ako je do

relapsa došlo nakon liječenja amfotericinom B. U imunokompromitiranih pacijenata, npr. u osoba s HIV infekcijom, preporučeni režim terapije liposomalnim amfotericinom B je 4 mg/kg dnevno intravenski u deset doza u periodu od trideset i osam dana (prvog do petog dana, desetoga, sedamnaestoga, dvadeset i četvrtoga, trideset i prvoga te trideset i osmoga dana) u ukupnoj dozi od 40 mg/kg (28).

1.6.1. Natrijev stiboglukonat

Natrijev stiboglukonat (Pentostam) spoj je petovalentnog antimona koji se koristi u liječenju visceralne lišmanijaze od 1940.-ih godina. Dugo je predstavljao prvu liniju liječenja ove bolesti. Standardno doziranje u većini dijelova svijeta jest 20 mg/kg intramuskularno tijekom 28 dana. Jeftin je i relativno učinkovit lijek. U nekim dijelovima svijeta, npr. u Istočnoj Africi pokazuje jaku dobru učinkovitost u liječenju kala-azara, dok se u Indiji razvila rezistencija na ovaj lijek. Od nuspojava natrijevog stiboglukonata, značajnije su srčane aritmije: ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, produljen QT interval i ventrikularne ekstrasistole. Česte su i artralgije i mijalgije, a od laboratorijskih pokazatelja povišeni jetreni i pankreatični enzimi. Nađeno je da do 67% pacijenata koji su uzimali natrijev stiboglukonat ima abnormalno povišene vrijednosti amilaza u serumu, a njih 85% povišene vrijednosti jetrenih proba. Ova skupina lijekova pokazala je veću toksičnost u pacijenata s HIV-om nego u imunokompetentnih, s češćim razvojem pankreatitisa, češćim razvojem nuspojava, manjom učinkovitosti liječenja i višim mortalitetom (29-31).

1.6.2. Amfotericin B

Amfotericin B, antimikotik s lišmanicidnom aktivnošću, djeluje i na promastigote i na amastigote te cilja na ergosterol u površinskoj membrani parazita, što dovodi do povećane propusnosti i priljeva iona u stanicu parazita. Postoje četiri formulacije amfotericina B: deoksikolat amfotericin B (klasični amfotericin B), liposomalni amfotericin B, koloidna disperzija amfotericina B te lipidni kompleks amfotericina B. Samo je liposomalni amfotericin B odobren za liječenje visceralne lišmanioze (32). Liposomalni amfotericin B (Ambisome) je formulacija amfotericina B u kojem je lijek vezan s kolesterolom i drugim fosfolipidima unutar malog jednoslojnog liposoma. Lijek se veže za ergosterol parazita, uzrokujući poremećaj membrane. Liposomalni amfotericin B ima svojstva koja povećavaju učinkovitost uz smanjenje toksičnosti: učinkovitu penetracija lijeka u tkiva i održavanje visoke razine lijeka u tkivima, posebno jetri i slezeni; stabilnost lijeka u krvi, makrofazima i drugim tkivima; prisutnost kolesterola u liposomu koja smanjuje interakciju lijeka s staničnim membranama domaćina i smanjuje toksičnost i visok afinitet za ergosterol i njegove prekursore koji osiguravaju

antimikrobnu učinkovitost (33). U Mediteranskoj regiji preporučuje se ukupna doza od 18-21 mg/kg. Konvencionalni amfotericin B (deoksikolat) povezan je s težim nuspojavama od liposomalnog amfotericina B, uključujući reakcije na ubodnom mjestu, nefrotoksičnost, hipokalemiju, disfunkciju jetre, disfunkciju koštane srži i miokarditis (34). Najvažnija kronična nuspojava konvencionalnoga amfotericina B je nefrotoksičnost. Kliničke manifestacije nefrotoksičnosti uključuju bubrežnu insuficijenciju, hipokalemiju i hipomagnezijemiju zbog gubitka kalija i magnezija urinom, metaboličku acidozu po tipu distalne tubularne acidoze (tipa 1) i poliuriju zbog nefrogenoga dijabetesa insipidusa. Povećanje ureje i kreatinina primjećeno je kod 40-60% pacijenata koji su primali amfotericin B, no azotemija je bila reverzibilna. Faktori rizika koji povećavaju nefrotoksičnost klasičnog amfotericina B uključuju muški spol, veću prosječnu dnevnu dozu (≥35 mg/dan), uzimanje diuretika, tjelesnu masu veću od 90 kg, uzimanje nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida ili ciklosporina) i abnormalnu bazalnu bubrežnu funkciju. Alternativni lijek bi trebalo dati pacijentima s 2 ili više rizična faktora (35).

1.6.3. Alopurinol

Alopurinol prvi je oralni lijek za visceralnu lišmaniozu. Njegov metabolit se umjesto ATP-a ugrađuje u RNA lišmanije i tako ometa normalnu sintezu proteina parazita (36). Drugi mehanizam je inhibicija ksantin oksidaze, čime se inducira nakupljanje oksipurina ili nedostatak drugih metabolita što bi uzrokovalo smrt parazita. U nekim studijama se pokazalo da je alopurinol koristan kao pojedinačni lijek ili u kombinaciji s drugim lijekovima, ali se u drugim studijama smatra neučinkovitim (37).

1.6.4. Miltefosin

Miltefosin je oralni lijek za liječenje visceralne lišmanijaze. Preporučena doza za miltefosin kao monoterapija za visceralnu lišmanijazu je 2,5 mg/kg na dan u trajanju od 28 dana. Pokazano je da ako se u pedijatrijskoj populaciji daje ovakva doza lijeka, pacijenti budu subdozirani u odnosu na odraslu populaciju (38). Nuspojave miltefosina najčešće su gastrointestinalne, sa simptomima anoreksije, mučnine, proljeva i povraćanja. Obično su blaže, no opisan je jedan slučaj akutnog pankreatitisa uzrokovanog miltefosinom koji je završio smrtno. Također su opisana i o dozi ovisna povišenja jetrenih enzima i kreatinina. Strogo je kontraindicirana uporaba miltefosina u trudnica (39).

1.7. Prevencija bolesti

U svrhu prevencije visceralne lišmanijaze, potrebno je pratiti stanje rezervoara i vektora. Na području Hrvatske najčešći rezervoar je pas, a vektor nevid. Nužno je stoga provoditi sustavne mjere entomološkim ispitivanjima te serološkim i parazitološkim te molekularnim pretragama. Primjenom visoko osjetljivih PCR metoda, povećava se vjerojatnost otkrivanja subklinički invadiranih i serološki negativnih pasa. U slučaju otkrivanja parazita, moraju se provoditi mjere dezinskcije te liječenje lišmanijaze pasa. Ono se na području Europe provodi kombinacijom pentavalentnih antimona i alopurinolom (40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1.Hipoteza

Prosječno vrijeme od početka pojave simptoma do dijagnoze kala-azara parazitološkom, serološkom ili molekularnom dijagnostikom kraće je u pedijatrijskoj (mlađi od 18 godina) nego u odrasloj populaciji (18 godina i stariji).

2.2.Ciljevi istraživanja

Cilj je istraživanja prikazati karakteristike kliničke slike, dijagnostike i liječenja pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (MEFST) u razdoblju od 1.siječnja 2000. do 31.prosinca 2019. godine, odnosno utvrditi:

spolnu i dobnu raspodjelu liječenih pacijenata;

1. duljinu trajanja hospitalizacije pacijenata;
2. broj komorbiditeta pacijenata;
3. glavne simptome i kliničke znakove kojima su se pacijenti prezentirali pri prijemu na Kliniku za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a;
4. koji su laboratorijski parametri bili najkorisniji pri postavljanju dijagnoze;
5. kojim se dijagnostičkim metodama i testovima postavljala dijagnoza;
6. koji su se lijekovi koristili u etiološkom liječenju bolesti te njihove nuspojave;
7. koji su se lijekovi koristili u potpornom liječenju pacijenata;
8. koliko je bilo relapsa bolesti i smrtnih ishoda.

3.MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeno je 37 pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST u razdoblju od 1.siječnja 2000. do 31.prosinca 2019. godine. Većini bolesnika dijagnoza je postavljena mikrobiološkim pregledom punktata koštane srži ili serološkom dijagnostikom.

3.2. Organizacija studije

Ovo je istraživanje retrospektivna opažajna studija.

3.3. Metode prikupljanja podataka

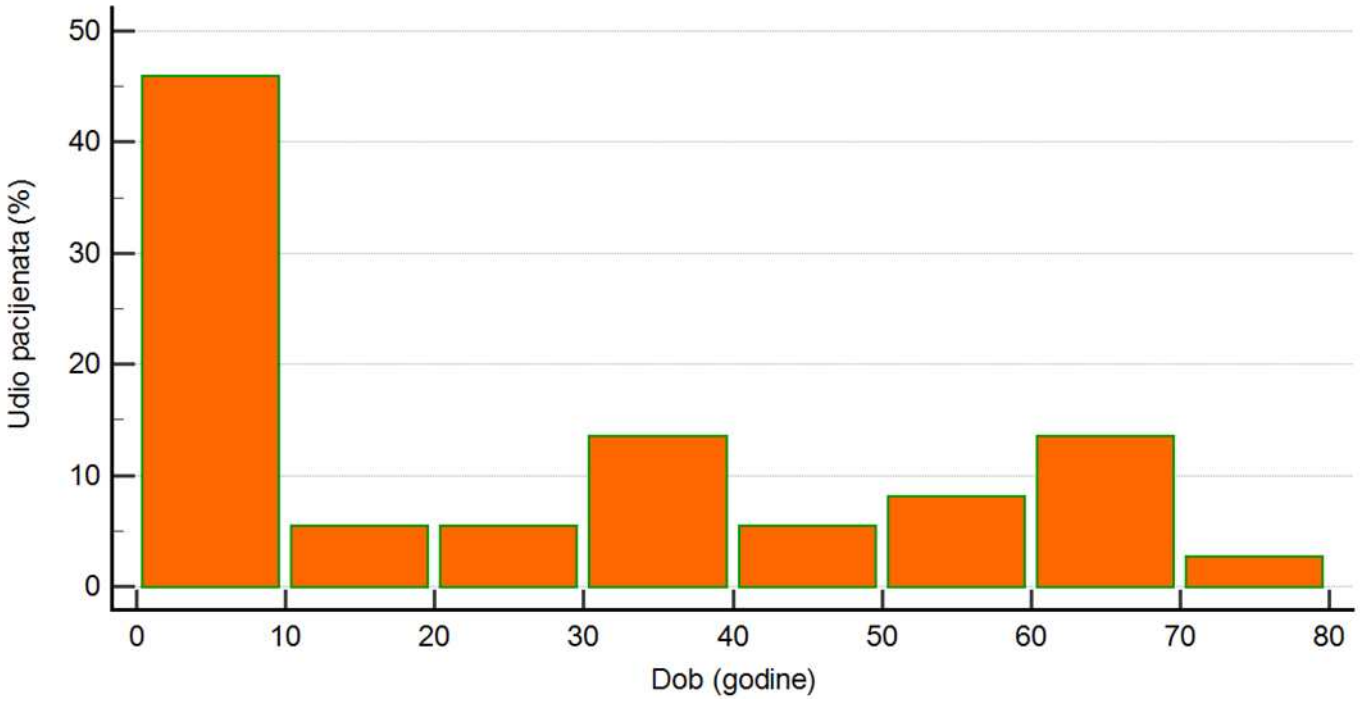
Podatci su prikupljeni pretraživanjem pisanog protokola te arhive povijesti bolesti Klinike za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a. Podaci su šifrirani i randomizirani. Pregledane su anamneze, vrijednosti laboratorijskih parametara pri prijemu te rezultati mikrobioloških dijagnostičkih metoda, kao i terapijske, temperaturne liste i otpusna pisma. Kako je riječ o retrospektivnoj studiji, informirani pristanak nije bio potreban. U ovom obliku istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split 28. svibnja 2021. godine, rješenjem br. 2181-147/01/06/M.S.-21-02.

3.4. Obrada podataka

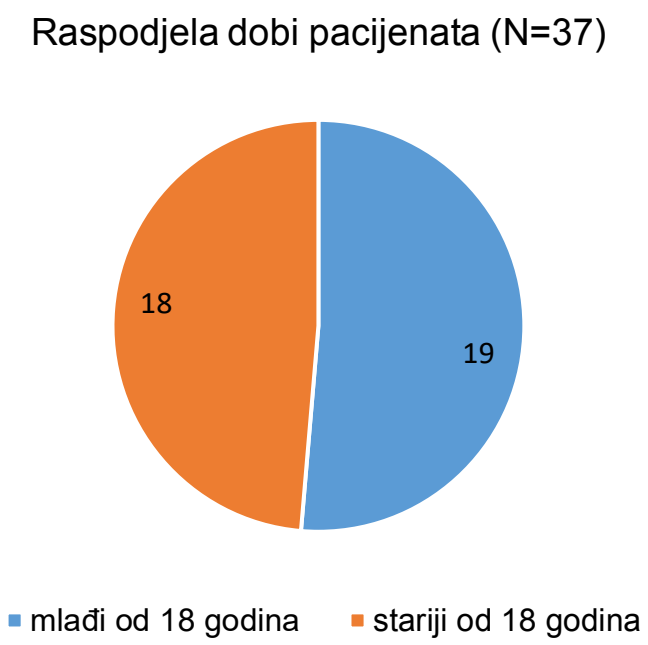
Prikupljeni podatci uneseni su u program Microsoft Excel 2016 za Windows. Podatci su obrađeni i kontrola podataka izvršena je u programu Med Calc za Windows, verzija 19.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kvantitativne varijable su prikazane kao prosjeci, aritmetičke sredine, standardne devijacije, medijani i interkvartilni rasponi. Za nominalne varijable korišten je hi-kvadrat test. Za usporedbu i procjenu značajnosti kvantitativnih varijabli korišten je Mann-Whitney test. Vrijednost statističke značajnosti postavljena je na $P<0,05$.

4.REZULTATI

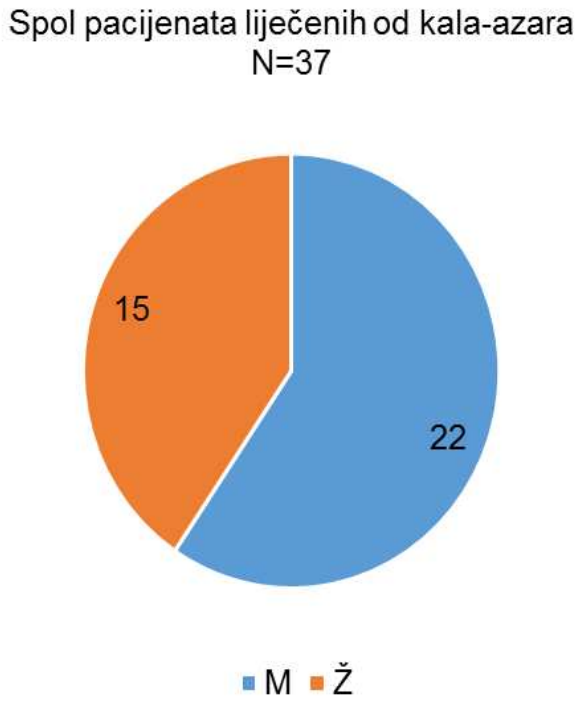
U razdoblju od 1. siječnja 2000. godine do 31. prosinca 2019. godine od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a liječeno je 37 pacijenata. Medijan dobi pacijenata bio je 17 godina, s interkvartilnim rasponom od 42.5 (Slika 4). Pacijente smo podijelili u dvije skupine (Slika 5). U skupini mlađoj od 18 godina (pedijatrijska dob) bilo je 19 (51,36%), a u skupini starijih od 18 godina, 18 pacijenata (48,64%). Od tih pacijenata bila su 22 muškarca (59.46%) i 15 žena (40.54%) (Slika 6).



Slika 4 Raspodjela dobi pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a od 2000. do 2019. godine



Slika 5 Raspodjela dobi pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a od 2000. do 2019. godine



Slika 6 Raspodjela po spolu pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a od 2000. do 2019. godine

Prosječno trajanje hospitalizacije svih pacijenata bilo je 25,37 dana, s rasponom od 6 do 82 dana. U pedijatrijskih pacijenata (dob <18 godina) prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 24,26 dana, u odraslih pacijenata (dob ≥18 godina) 27,94 dana (Tablica 1).

Tablica 1 Trajanje hospitalizacije pacijenata s kala-azarom

	Mlađi od 18 godina (N=19)	**Stariji od 18 godina (N=18)**
Trajanje hospitalizacije (dani)	24,26	27,94
SD	16,51	16,98

Podatci su prikazani kao srednje vrijednosti s pripadajućim standardnim devijacijama

Komorbiditete je imalo 19 od 37 pacijenata (51.35%). 5 od 19 pacijenata mlađih od 18 godina imalo je komorbiditete (26,31%), a u skupini starijih od 18 godina 14 od 18 (77,78%). Razlika između pedijatrijskih i odraslih pacijenata jest 51,47%, što je statistički značajno (Tablica 2).

Tablica 2 Broj komorbiditeta u pacijenata s kala-azarom

	Mlađi od 18 godina (N=19)	**Stariji od 18 godina (N=18)**	***P****
Udio pacijenata s komorbiditetima (%)	26,31	77,78	0,002

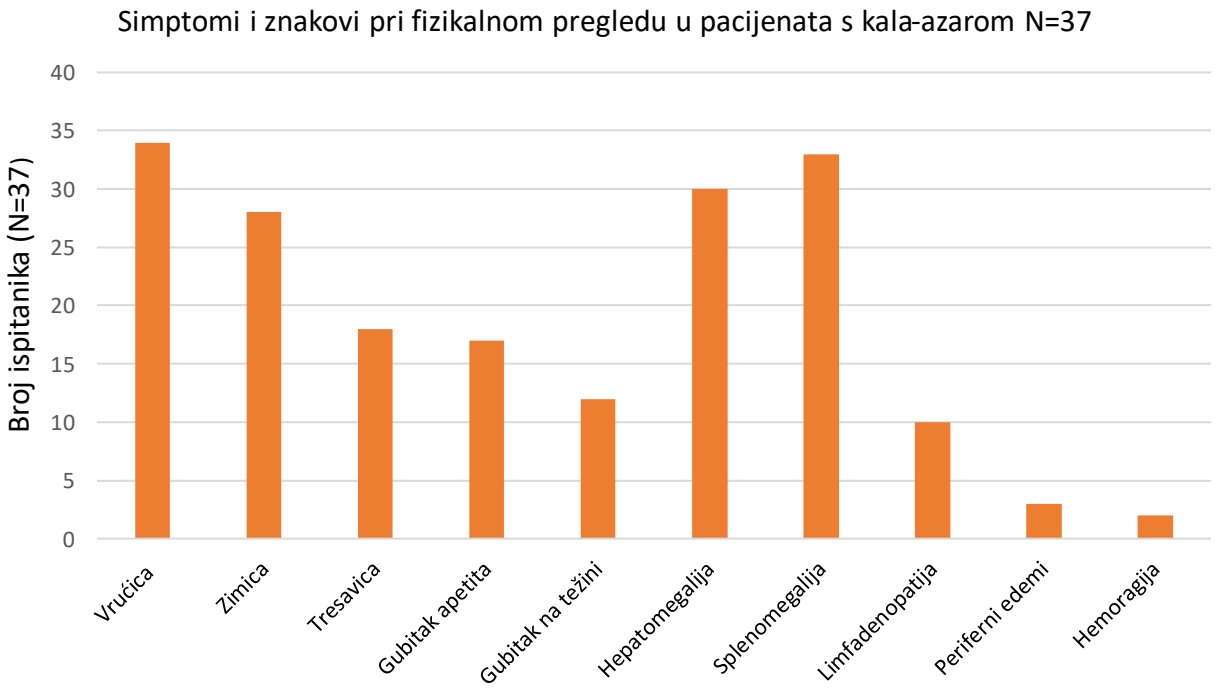
Podatci su prikazani kao postotci
*hi kvadrat test

Tablica 3 i slika 7 prikazuju učestalost pojedinih simptoma i nalaza pri fizikalnom pregledu pacijenata s kala-azarom pri prijemu na Kliniku za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a. Najzastupljeniji simptomi i znakovi su vrućica te organomegalija. S vrućicom primljena su 34 bolesnika, 91,89% bolesnika, sa splenomegalijom 33 (89,19%) i s hepatomegalijom 30 bolesnika (81,08%).

Tablica 3 Pregled najučestalih simptoma i kliničkih znakova u pacijenata

Simptom/fizikalni nalaz	**Broj bolesnika (N=37)**	**Udio bolesnika (%)**
Vrućica	34	91,89
Zimica	28	75,68
Tresavica	18	48,65
Gubitak apetita	17	45,95
Gubitak na težini	12	32,43
Hepatomegalija	30	81,08
Splenomegalija	33	89,19
Limfadenopatija	10	27,03
Periferni edemi	3	8,1
Hemoragijske promjene na koži/epistaksa	2	5,4
Druge promjene na koži	8	21,62

Podatci su prikazani kao brojevi i postotci



Slika 7 Prikaz simptoma i kliničkih znakova pacijenata s kala-azarom

U pacijenata s vrućicom (N=34), prosječna maksimalna vrijednost vrućice (˚C) bila je 39,1 ± 0,76. Najmanja vrijednost bila je 37,5, a najviša 40,5.

Tablica 4 prikazuje prosječne vrijednosti laboratorijskih parametara u pacijenata s kala-azarom pri prijemu na Kliniku za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a.

Tablica 4 Laboratorijski parametri u pacijenata pri prijemu na Kliniku za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a

Laboratorijski parametar	Prosječna vrijednost	SD
Eritrociti (x10.e12/L) N=37	3.8	0.53
Hgb (g/L) N=35	98,19	21,97
MCV (fL) N=25	79,46	9,21
MCH (pg) N=25	26,12	3,56
Leukociti (x10.e9/L) N=37	3,75	1,72
Trombociti (x10.e9/L) N=37	121,4	58,24
Sedimentacija (mm/h) N=36	58,22	27,78
CRP (mg/L) N=27	58,22	41,88
Albumini (g/L) N=36	41,83	8,7
Globulini (g/L) N=36	54,88	10,06
Omjer albumina i globulina N=36	0,81	0,3

Podatci su prikazani kao prosječne vrijednosti i pripadajuće standardne devijacije

Tablica 5 prikazuje pacijente podijeljene u 3 skupine prema vrijednostima odabranih laboratorijskih parametara. Najzastupljeniji parametri bili su u krvnoj slici anemija (94,29%), trombocitopenija (78,38%) te leukopenija (43,24% pacijenata). U elektroforezi proteina vidljiva je hipoalbuminemija (97,22%), hiperglobulinemija (80,56%), te umanjen omjer albumina i globulina (50% pacijenata).

Tablica 5 Broj laboratorijskih parametara u odnosu na njihove referentne vrijednosti

Laboratorijski parametar	**Broj pacijenata s parametrom ispod referentne vrijednosti**	**Broj pacijenata s parametrom unutar referentne vrijednosti**	**Broj pacijenata s parametrom iznad referentne vrijednosti**
Eritrociti (x10.e12/L) N=37	33	4	0
Hgb (g/L) N=35	33	2	0
MCV (fL) N=25	15	10	0
MCH (pg) N=25	14	11	0
Leukociti (x10.e9/L) N=37	16	21	0
Trombociti (x10.e9/L) N=37	29	8	0
Sedimentacija (mm/h) N=36	0	3	33
CRP (mg/L) N=27	/	3	24
Albumini (g/L) N=36	35	1	0
Globulini (g/L) N=36	0	7	29
Omjer albumina i globulina N=36	18	18	0

Podatci su prikazani brojevima

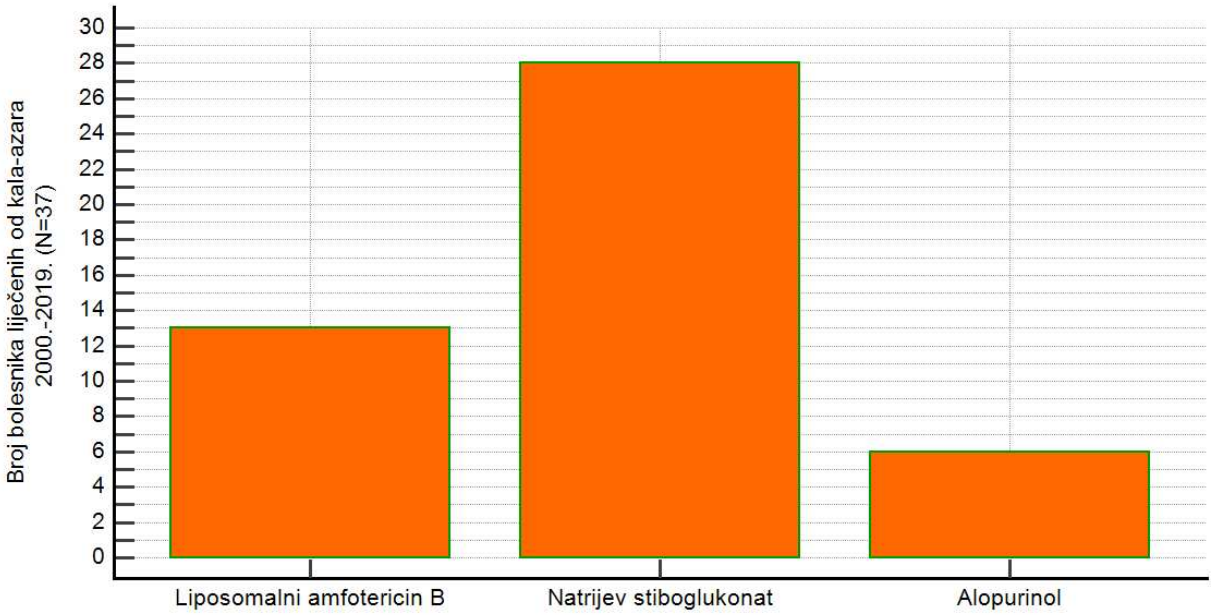
Dijagnostika bolesti (Tablica 6) na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a provodila se mikrobiološkom dijagnostikom iz uzorka punktata koštane srži ili limfnih čvorova (od 35 pacijenata, bilo je 25 pozitivnih i 10 negativnih nalaza mikroskopije ili citološkog pregleda uzoraka) i/ili serološkom dijagnostikom; IFA-om (od 33 pacijenta, 32 pozitivna i 1 negativan nalaz). Svi pacijenti testirani su na infekciju HIV-om, a svi su bili negativni.

Tablica 6 Dijagnostika kala-azara

Dijagnostički test / metoda	Pozitivan nalaz	Negativan nalaz	Udio pozitivnih pacijenata (%)
Parazitološka dijagnostika N=35	25	10	71,42
IFA[a] N=33	32	1	96,97
anti HIV N=24	0	24	0

Podatci su prikazani brojevima i postotcima
[a] test indirektne imunofluorescencije od eng. *immunofluorescence assay*

Pacijenti (N=37) su na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a bili liječeni s 3 lijeka: liposomalnim amfotericinom B (Ambisome), natrijevim stiboglukonatom (Pentostam) i alopurinolom (Slika 8, Tablica 7).



Slika 8 Liječenje pacijenata oboljelih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a.

Tablica 7 Etiološka terapija

Lijek	Broj pacijenata (N=37)	Udio liječenih pacijenata (%)
Liposomalni amfotericin B	13	35,14
Natrijev stiboglukonat	28	75,68
Alopurinol	6	16,22

Podatci su prikazani brojevima i postotcima.

Prosječno trajanje liječenja liposomalnim amfotericinom B bilo je 9,67 dana, a natrijevim stiboglukonatom 22,43 dana (Tablica 8).

Tablica 8 Prosječno trajanje liječenja

Lijek	Prosječno trajanje liječenja (dani)	SD
Liposomalni amfotericin B	9,67	5,37
Natrijev stiboglukonat	22,43	11,31

Podatci su prikazani prosječnim vrijednostima i pripadajućim standardnim devijacijama.

Zabilježeno je 6 slučajeva nuspojava, u 4 pacijenta liječenih natrijevim stiboglukonatom (N=28) (Tablica 9) i 2 pacijenta liječenih liposomalnim amfotericinom B (N=13) (Tablica 10).

Tablica 9 Prikaz nuspojava u pacijenata liječenih natrijevim stiboglukonatom

Nuspojave natrijeva stiboglukonata	Broj pacijenata (N=28)	Udio pacijenata (%)
pankreatitis	2	7,14
miopatija	1	3,57
bronhoopstrukcija	1	3,57
Ukupno:	4	14,9

Podatci su prikazani brojevima i postotcima

Tablica 10 Prikaz nuspojava u pacijenata liječenih amfotericinom B

Nuspojave liposomalnog amfotericina B	Broj pacijenata (N=13)	Udio pacijenata (%)
toksična lezija bubrega i jetre	1	7,69
mučnina	1	7,69
Ukupno:	2	15,38

Podatci su prikazani brojevima i postotcima

Transfuziju krvi ili krvnih pripravaka primilo je 7 od 37 pacijenata (18,92%).

U tablici 11 prikazana je najznačajnija potporna terapija koju su pacijenti primali.

Tablica 11 Potporna terapija

Lijek	Broj pacijenata (N=37)
ibuprofen	11
pripravci željeza+vitamin C	6
paracetamol	18
voltaren	6
metoklopramid	3
ranitidin	1
pantoprazol	4
metilprednizolon	6
deksametazon	3

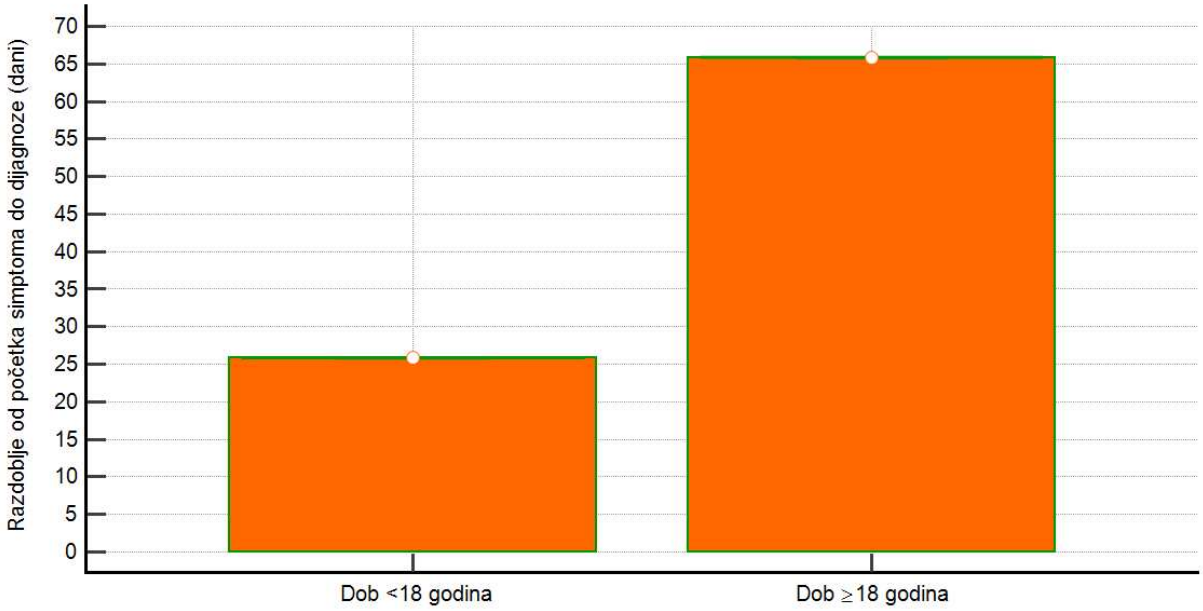
Podatci su prikazani brojevima

Zbog relapsa bolesti ponovno je hospitalizirano 6 od 37 pacijenata (16,22%), s od 1 do 3 ponovne hospitalizacije.

Zabilježen je jedan smrtni ishod od 37 pacijenata (2,7%).

Prosječno vrijeme od početka simptoma do dijagnoze bolesti parazitološkom, serološkom ili molekularnom dijagnostikom bilo je 45,89 dana (N=36), za skupinu mlađih od 18 godina 25,89 dana (N=18), a za skupinu starijih od 18 godina 65,89 dana (N=18). Vrijeme potrebno za

dijagnozu bolesti 2,5 puta je dulje u skupini starijih od 18 godina (Slika 9). Razlika između ove dvije skupine statistički je značajna (*P* = 0,0014).



Slika 9. Razlika između skupine pedijatrijskih i odraslih bolesnika prema prosječnom vremenu od početka simptoma do dijagnoze kala-azara

*Mann-Whitney test, *P*=0,0014

5.RASPRAVA

U ovom radu prikazane su značajke kliničke slike, dijagnostike i liječenja pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a u razdoblju od 1.siječnja 2000. do 31. prosinca 2019. godine.

Od 37 pacijenata bilo je 60% pedijatrijskih pacijenata. Na području Mediterana, *L. infantum* je najznačajniji uzročnik, a bolest je obično češća u djece (oko 70% pacijenata, s medijanom dobi manjim od 4 godine) (41). Djeca mlađa od 10 godina imaju veći rizik od bolesti uzrokovane *L. infantum* od odraslih imunokompetentnih osoba. Prevladavanje pedijatrijskih slučajeva može biti povezano s nekoliko čimbenika, uključujući nezreli urođeni imunološki odgovor, nedostatak prethodne izloženosti i stečenog imuniteta te veće stope pothranjenosti djece nego odraslih. Niža učestalost *L. infantum* među odraslim pacijentima u endemskim područjima može djelomično biti posljedica prethodne izloženosti koja je rezultirala staničnim imunitetom (42).

Kala-azar ima obično subakutan, podmukao tijek. Očituje se dugotrajnim vrućicama, općom slabosti, gubitkom tjelesne težine, progresivnom splenomegalijom uz manje izraženu hepatomegaliju, pancitopenijom i poliklonskom hipergamaglobulinemijom (14,15). S takvim kliničkim slikama primljeno je i ovih 37 pacijenata.

Povišena tjelesna temperatura je bila najčešći simptom u naših bolesnika. Od 34 bolesnika s vrućicom, koji čine 91,89% bolesnika, 18 ih je imalo i tresavicu, a 28 i zimicu. U većini istraživanja vrućica je također bila najčešći simptom, kako u pedijatrijskih, tako i u odraslih pacijenata s kala-azarom (povišenu tjelesnu temperaturu imalo je 76-100% pacijenata) (43,44,45). U istraživanju Sinha i suradnika u pacijenata ispod 12 godina bilo je 86% febrilnih pacijenata s kala-azarom, a starijih od 12 godina 83% (46).

Drugi najvažniji klinički znak pri prijemu bila je organomegalija - 89,1% pacijenata imalo je splenomegaliju, a 81% hepatomegaliju, što je bilo podudarno s literaturom (navedeno je da je slezena uvećana češće od jetre; splenomegalija je bila prisutna u 96-100%, a hepatomegalija u 73-100% pacijenata) (16,45). U istraživanju Sinha i suradnika u pacijenata mlađih od 12 godina slezena je bila palpabilna za 1-5 cm u 33% pacijenata, za više od 5 cm u 60%, a kod pacijenata starijih od 12 godina slezena je bila palpabilna za 1-5 cm u 27% pacijenata, a za više od 5 cm u 62% pacijenata (46).

Limfadenopatija je nađena u 27% pacijenata. Najčešće su bili povećani vratni limfni čvorovi, u 80% bolesnika s limfadenopatijom. Opisan je jedan slučaj izolirane vratne limfadenopatije. U literaturi postoji širok raspon pojavnosti ovog kliničkog znaka, od 2,5 do 77% (45,47). Izolirana limfadenopatija je najčešće opisana u sklopu izdvojenih slučajeva (7, 48).

Anoreksija je bila prisutna u 32%, a gubitak na težini u 45% bolesnika, što je u skladu s literaturom (45,49).

U priloženom dokazu hipoteze vidljivo je da je vrijeme potrebno za dijagnozu kala-azara znatno kraće u pedijatrijskih pacijenata, ono je bilo 25,89 dana. U istraživanju Miaoa i sur., prosječno vrijeme potrebno za dijagnozu u djece bilo je 37,5 dana (50).

Od 19 pedijatrijskih pacijenata, 16 ih je premješteno na Kliniku za infektologiju sa Zavoda za hematologiju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split i MEFST-a, gdje je provedena punkcija koštane srži. Zbog diferencijalne dijagnoze malignih hematoloških bolesti dječje dobi, brže se i ranije provode takvi dijagnostički postupci nego u odraslih pacijenata. Od odraslih pacijenata (≥ 18 godina) petoro ih je premješteno s drugih odjela: jedan pacijent sa Zavoda za gastroenterologiju, jedan pacijent sa Zavoda za nefrologiju i hemodijalizu, jedan pacijent s Kliničkog zavoda za kliničku patofiziologiju te dvoje pacijenata sa Zavoda za hematologiju KBC-a Split. Osim toga, odrasli su se pacijenti znatno kasnije javljali i svojim liječnicima obiteljske medicine, kao i na prijem Klinike za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a.

Šestero od 37 pacijenata ponovno je hospitalizirano zbog relapsa bolesti (oko 16%). Odgovor na liječenje kala-azara obično se klinički procjenjuje na temelju prestanka febriliteta, smanjenja veličine slezene u roku od mjesec dana od početka liječenja i dobivanja na težini. Pacijenti s pozitivnim kliničkim odgovorom ne moraju biti podvrgnuti dodatnoj parazitološkoj dijagnostici, već ih treba klinički pratiti najmanje godinu dana i uputiti ih da se vrate ako se simptomi ponovno jave. U imunokompetentnih bolesnika većina se recidiva dogodi u roku od 6 do 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako su recidivi zabilježeni i do 18 mjeseci nakon liječenja. U bolesnika u kojih se sumnja na relaps bolesti, potreban je pregled koštane srži kako bi se potvrdila dijagnoza kala-azara ili neke druge dijagnoze. Serološki testovi nisu korisni, jer ostaju pozitivni mjesecima ili godinama nakon liječenja. Retrospektivna studija u Indiji na 102 pacijenata liječenih amfotericinom B pokazala je stopu od 16% relapsa bolesti (51), dok je od naših 13 pacijenata liječenih amfotericinom B, bilo 23% relapsa bolesti. U istraživanju Goyala i suradnika relapsi su bili češći u pacijenata mlađih od 12 godina, osobito u onih liječenih monoterapijom amfotericinom B u usporedbi s kombiniranom terapijom drugim lijekovima (52).

6.ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata doneseni su sljedeći zaključci:

1. Od 37 bolesnika liječenih od kala-azara, prevladavale su osobe muškog spola i značajan udio pedijatrijske populacije.
2. Trajanje hospitalizacije bolesnika bilo je oko 26 dana, bez velike razlike u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.
3. Broj komorbiditeta bio je značajno veći u odrasloj populaciji.
4. Najčešći klinički znakovi i simptomi bolesti bili su povišena tjelesna temperatura uz zimicu i tresavicu, splenomegalija, hepatomegalija te anoreksija i gubitak na težini.
5. Od laboratorijskih parametara, najznačajniji za dijagnozu bolesti bili su: anemija, trombocitopenija, leukopenija, hipoalbuminemija te umanjen omjer albumina i globulina.
6. Dijagnoza se najčešće postavljala serološkim (IFA) te parazitološkim metodama (pregledom punktata koštane srži ili limfnih čvorova).
7. U etiološkom liječenju bolesti korišteni su natrijev stiboglukonat, liposomalni amfotericin B te alopurinol. Udio nuspojava amfotericina B i natrijeva stiboglukonata bio je podjednak, no nuspojave natrijeva stiboglukonata bile su ozbiljnije.
8. Relapsa bolesti bilo je oko 16%. U pacijenata liječenih amfotericinom B bilo ih je 23%, što je za 1,4 puta više nego što je zabilježeno u literaturi.
9. Vrijeme potrebno za dijagnozu kala-azara bilo je 2,5 puta kraće u pedijatrijskoj nego u odrasloj populaciji zbog ranijeg pristupanja dijagnostici u djece, kao i kasnijeg javljanja odraslih bolesnika na Prijem Klinike za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a.

7.LITERATURA

1. Sundar S, Singh OP. Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. Mol Diagn Ther. 2018;22(4):443-57.
2. Marković I, Gudelj A, Čulo MA, Štoos T, Vicković N, Desnica B i sur. Od vrućice nejasne etiologije do visceralne lišmanijaze: prikaz bolesnika. Lijec Vjesn. 2014;136(1-2):224.
3. Magilll AJ. Leishmania Species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. U: Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 8. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015. 3091 str.
4. Dostálová A, Volf P. Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview. Parasit Vectors. 2012;5(1):276.
5. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Stockholm: ECDC; c2005-2021. Phlebotomine sand flies - Factsheet for experts; 2020 [citirano 18. svibnja 2021]. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/phlebotomine-sand-flies
6. Hukić M, Numanović F, Sisirak M, Moro A, Dervović E, Jakovec S i sur. Surveillance of wildlife zoonotic diseases in the Balkans Region. Med Glas (Zenica). 2010;7(2):96-105.
7. Beljan R, Sundov D, Luksić B, Soljić V, Burazer MP. Diagnosis of visceral leishmaniasis by fine needle aspiration cytology of an isolated cervical lymph node: case report. Coll Antropol. 2010;34(1):237-9.
8. Alcover MM, Ribas A, Guillén MC, Berenguer D, Tomás-Pérez M, Riera C i sur. Wild mammals as potential silent reservoirs of Leishmania infantum in a Mediterranean area. Prev Vet Med. 2020. doi:10.1016/j.prevetmed.2019.104874
9. Sundar S, Singh OP. Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. Mol Diagn Ther. 2018;22(4):443-457.
10. Mulić R, Custović A, Ropac D, Tripković I, Stojanović D, Klismanić Z. Occurence of visceral and cutaneous leishmaniasis in Croatia. Mil Med. 2009;174(2):206-11.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019 [pristupljeno 30.05.2021]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 30.05.2021]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018.pdf

13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2009. godinu. Baklaić Ž, Dečković V, Kuzman M, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2009 [pristupljeno 30.05.2021]. Dostupno na: https://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Ljetopis_2009.pdf
14. Magilll AJ. Leishmania Species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. U: Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 8. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015. 3096-97 str.
15. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31204-2.
16. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis. 1997;24(4):684-703.
17. Jeren T. Leishmania species. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infektologija. 1. izdanje. Zagreb: Profil, 2006. 689-90 str.
18. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31204-2.
19. Magilll AJ. Leishmania Species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. U: Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 8. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015. 3097 str.
20. Magilll AJ. Leishmania Species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. U: Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 8. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015. 3098 str.
21. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Definicije za bolesti koje su određene Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, a nisu među bolestima koje je odredila Europska unija [citirano 28.5.2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/10/hr_definicije.pdf
22. Magilll AJ. Leishmania Species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. U: Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 8. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015. 3097 str.
23. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am. 2012;26(2):309-22.
24. Mikaeili F, Fakhar M, Sarkari B, Motazedian MH, Hatam G. Comparison of serological methods (ELISA, DAT and IFA) for diagnosis of visceral leishmaniasis utilizing an endemic strain. Iran J Immunol. 2007;4(2):116-21.

25. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011. doi:10.1016/j.trstmh.2010.09.006.
26. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. J. Clin. Microbiol. 2007. doi:10.1128/JCM.02029-06
27. World Health Organization [Internet]. Copenhagen: World Health Organization; 2017. Manual on case management and surveillance of the leishmaniases in the WHO European region [citirano 8. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/341970/MANUAL-ON-CASE-MANAGEMENT_FINAL_with-cover-and-ISBN.pdf
28. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P i sur. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Am J Trop Med Hyg. 2017;96(1):24–45.
29. Sundar S, Agarwal D. Visceral leishmaniasis-optimum treatment options in children. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(5):492-4.
30. Chakravarty J, Sundar S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(10):1251-65.
31. Moore EM, Lockwood DN. Treatment of visceral leishmaniasis. J Glob Infect Dis. 2010. doi:10.4103/0974-777X.62883
32. Lindoso JAL, Costa JML, Queiroz IT, Goto H. Review of the current treatments for leishmaniases. Res Rep Trop Med. 2012;3:69-77.
33. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN i sur. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2006. doi:10.1086/507530.
34. Sundar S, Agarwal D. Visceral leishmaniasis-optimum treatment options in children. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(5):492-4.
35. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. Rev Iberoam Micol. 2009. doi:10.1016/j.riam.2009.06.003.
36. Mishra J, Saxena A, Singh S. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. Curr Med Chem. 2007. doi:10.2174/092986707780362862.
37. Colakoglu M, Fidan Yaylali G, Yalcin Colakoglu N, Yilmaz M. Successful treatment of visceral leishmaniasis with fluconazole and allopurinol in a patient with renal failure. Scand J Infect Dis. 2006. doi:10.1080/00365540500321405.

38. Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. J Antimicrob Chemother, 2012. doi:10.1093/jac/dks275.
39. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. Clin Infect Dis. 2015. doi:10.1093/cid/civ004.
40. Travi BL, Cordeiro-da-Silva A, Dantas-Torres F, Miró G. Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. PLOS Negl Trop Dis. 2018. doi:10.1371/journal.pntd.0006082.
41. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Cañavate C, Figueras MC i sur. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol. 2006;44(7):2343-7.
42. Bern, C. Visceral leishmaniasis: epidemiology and control. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 4.7.2021.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-epidemiology-and-control
43. Krepis P, Krepi A, Argyri I, Aggelis A, Soldatou A, Papaevangelou V i sur. Childhood visceral leishmaniasis: distinctive features and diagnosis of a re-emerging Disease. An 11-year experience from a tertiary referral center in Athens, Greece. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(5):419-23.
44. Nourian M, Heidari A, Tajali S, Ghasemi E, Mohebali M, Heidari A. Paediatric visceral leishmaniasis: a retrospective study on clinical manifestations, demographic features and laboratory findings of hospitalised cases in Iran between 2006 and 2016. Trop Doct. 2019. doi:10.1177/0049475518811513.
45. Abuzaid AA, Aldahan MA, Helal MAA, Assiri AM, Alzahrani MH. Visceral leishmaniasis in Saudi Arabia: From hundreds of cases to zero. Acta Trop. 2020. doi:10.1016/j.actatropica.2020.105707.
46. Sinha PK, Ranjan A, Singh VP, Das VNR, Pandey K, Kumar N i sur. Visceral leishmaniasis (kala-azar) - the Bihar (India) perspective. J Infect. 2006. doi:10.1016/j.jinf.2005.09.011.
47. Pedrosa CMS. Clinical Manifestations of Visceral Leishmaniasis (American Visceral Leishmaniasis). U: Claborn D. The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis. InTechOpen; 2017. 22 str.

48. Shorafa E, Poladfar G, Adelian R, Shariat M, Minaee MR, Hashemi SM i sur. Leishmaniasis as a neglected cause of isolated lymphadenopathy: a case report. Iran J Public Health. 2016;45(7):946-8.
49. Bern, C. Visceral leishmaniasis: clinical manifestations and diagnosis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 4.7.2021.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-clinical-manifestations-and-diagnosis
50. Miao R, Wang Z, Guo Q, Wen Y, Liao Q, Zhu Y i sur. Clinical and epidemiologic features of visceral leishmaniasis in children in Southwestern China: a retrospective analysis from 2001 to 2015. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(1):9-12
51. Bern, C. Visceral leishmaniasis: treatment. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [pristupljeno 4.7.2021.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment
52. Goyal V, Das V, Nand R, Singh SN, Singh RS, Pandey K i sur. Long-term incidence of relapse and post-kala-azar dermal leishmaniasis after three different visceral leishmaniasis treatment regimens in Bihar, India. PLoS Negl Trop Dis. 2020. doi:10.1371/journal.pntd.0008429.

8.SAŽETAK

Cilj: Prikazati karakteristike kliničke slike, dijagnostike i liječenja pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a u razdoblju od 1.siječnja 2000. do 31.prosinca 2019. godine.

Materijali i metode: U ovo retrospektivno opažajno istraživanje uključeno je 37 pacijenata liječenih od kala-azara na Klinici za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a u razdoblju od 1.siječnja 2000. do 31.prosinca 2019. godine. Podatci su prikupljeni pretraživanjem pisanog protokola te arhive povijesti bolesti Klinike za infektologiju KBC-a Split i MEFST-a, te zatim uneseni u program Microsoft Excel te obrađeni u programu MedCalc.

Rezultati: Od 37 pacijenata, bilo je 51,36% pedijatrijskih pacijenata. 59% pacijenata bili su muškog spola. Najčešći simptomi i klinički znakovi pri prijemu bili su vrućica (91,89%) uz zimicu (75,68%) i tresavicu (48,65%), splenomegalija (89,19%) te hepatomegalija (81,08% pacijenata). Komorbiditete je imalo 51,35% pacijenata, a češće su bili prisutni u odraslih pacijenata. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 25,37 dana. Laboratorijski parametri s najznačajnijim odstupanjima, tj. najvažniji za dijagnozu bili su anemija (94,29%), trombocitopenija (78,38%), leukopenija (43,24% pacijenata) te nalaz elektoroforeze proteina (nizak omjer albumina i globulina). Kala-azar se dijagnosticirao IFA-om ili pregledom punktata koštane srži ili limfnog čvora. Pacijenti su liječeni amfotericinom B (35,14%), natrijevim stiboglukonatom (75,68%) ili alopurinolom (16,22% pacijenata). Udio relapsa u svih pacijenata iznosio je 16,22%. Prosječno vrijeme za dijagnozu bolesti bilo je 2,5 puta kraće u pedijatrijskoj nego u odrasloj populaciji.

Zaključci: Vrijeme potrebno za dijagnozu kala-azara bilo je 2,5 puta kraće u pedijatrijskoj nego u odrasloj populaciji. U naših ispitanika udio relapsa nakon liječenja liposomalnim amfotericinom B bio je veći nego nakon liječenja natrijevim stiboglukonatom, a također je bio 1,4 puta veći i u usporedbi s literaturnim podacima o liječenju kala-azara amfotericinom B.

9.SUMMARY

Diploma thesis title: Clinical features, diagnosis and treatment of kala-azar disease at the Clinic for Infectious diseases of University Hospital of Split and University of Split School of Medicine in the period from 2000. to 2019.

Objectives: The aim of the research is to present the characteristics of the clinical features, diagnosis and treatment of patients treated with kala-azar at the Clinic of Infectious Diseases of the University Hospital of Split and University of Split School of Medicine in the period from 1 January 2000 to 31 December 2019.

Materials and methods: This retrospective observational study included 37 patients treated with kala-azar at the Clinic for Infectious Diseases of University Hospital of Split and University of Split School of Medicine in the period from January 1, 2000 to December 31, 2019. The data were collected by searching the written protocol and the archive of the medical history of the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital of Split and University of Split School of Medicine, entered into Microsoft Excel and then statistically processed in MedCalc.

Results: Of the 37 patients, 51.36% were pediatric patients, and 59% of all patients were male. The most common symptoms and clinical signs at admission were fever (91.89%) with chills (75.68%) and shivering (48.65%), splenomegaly (89.19%) and hepatomegaly (81.08% of patients). 51.35% of patients had comorbidities, and they were more often present in adult patients. The average duration of hospitalization was 25.37 days. Laboratory parameters with the most significant deviations, ie the most important for diagnosis were anemia (94.29%), thrombocytopenia (78.38%), leukopenia (43.24% of patients) and the findings in protein electrophoresis (low ratio of albumin and globulin). Kala azar was diagnosed by IFA or examination of a bone marrow or lymph node puncture. Patients were treated with amphotericin B (35.14%), sodium stibogluconate (75.68%) or allopurinol (16.22% of patients). The relapse rate in all patients was 16.22%. The average time to diagnose the disease was 2.5 times shorter in the pediatric than in the adult population.

Conclusions: The time required to diagnose kala-azar was 2.5 times shorter in the pediatric than in the adult population. In our examinees, the relapse rate after treatment with liposomal amphotericin B was higher than after treatment with sodium stibogluconate, and it was also 1,4 times higher compared with the literature data on the treatment of kala-azar with amphotericin B.

10.ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Matea Laco

Datum rođenja: 5. prosinca 1996.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Cesta dr. Franje Tuđmana 398, Kaštel Gomilica

E-mail: lacomatea@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003. – 2011. - Osnovna škola Kneza Trpimira u Kaštel Gomilici

2011. – 2015. - III. gimnazija Split (prirodoslovno-matematička gimnazija)

2015. – 2021. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

STRANI JEZICI:

-engleski