

# KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE LEPTOSPIROZE U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJU

---

Mimica, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:235599>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Mimica**

**KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE LEPTOSPIROZE U  
SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.**

**Split, srpanj 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Mimica**

**KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE LEPTOSPIROZE U  
SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.**

**Split, srpanj 2016.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Povijest .....	2
1.2. Etiologija .....	3
1.3. Klasifikacija .....	4
1.4. Patogeneza.....	4
1.5. Epidemiologija .....	5
1.6. Klinička slika.....	11
1.7. Diferencijalna dijagnoza.....	14
1.8. Dijagnoza .....	15
1.9. Terapija.....	17
1.10. Prevencija .....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	19
3. MATERIJALI I METODE .....	21
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČCI .....	39
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	41
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY .....	48
10. ŽIVOTOPIS .....	50
11. DODATAK .....	52



Leptospiroza je akutna septikemijska zarazna bolest različitih vrsta domaćih i divljih životinja te ljudi. Bolest uzrokuju brojni serovarovi *Leptospirae (L.) interrogans*, a pripada najproširenijim i vrlo opasnim zoonozama (1). Bolest je raširena po cijelom svijetu, osim Arktika i Antarktika, i učestalost se povećava idući od subpolarnih prema tropskim područjima (1,2). Najčešći serovarovi leptospira pronađeni u ljudi su serovar *Ichterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Hardjo*, *Balum*, *Australis* i drugi. Svaka od tih leptospira ima svoj prirodni životinjski rezervoar, a izlučuje ga mokraćom više od 180 različitih vrsta životinja (uglavnom sisavci) (1).

Ljudi se inficiraju posrednim ili neposrednim dodirima sa životinjama koje su rezervoari leptospira. Leptospiroza ima osobitosti bolesti prirodnih žarišta i sezonski tijek s najvećim brojem oboljelih u ljetnim mjesecima. U kliničkom pogledu leptospiroze su septikemijske bolesti s kratkotrajnim febrilitetom. Obično su benignog tijeka, no u rjeđim slučajevima su teže bolesti s mogućim letalnim ishodom (3). U ljudi postoji široki spektar kliničke pojavnosti u razmjeru od supkliničkih, inaparentnih infekcija do teških ikteričnih sindroma s oštećenjem jetre, bubrega i moždanih ovojnica. U životinja se klinički očituje žuticom, katkad hemoglobinurijom, a u goveda, svinje i kopitara ponajprije pobačajima i reprodukcijom poremećajima (4). Za dijagnozu je važna laboratorijska dijagnostika, jer klinička slika nije patognomonična (5).

### **1.1. Povijest**

Smatra se da je bolest u Europi još od 18. stoljeća, a u Europu je vjerojatno unesena iz Euroazije seobom štakora *Rattus norvegicus*. Premda drevni narodi nisu poznavali uzročnika, niti patogenezu, oni su bolesti nadjenuli epidemiološki posve korektna nazivlja: tako je bolest u Kini poznata kao „bolest berača riže“, u Japanu kao „sedmodnevna groznica“ i „jesenska groznica“, a u Europi je nazvana „bolešću berača trske“, „bolešću svinjogojaca“, „blatnom groznicom“ itd. (2).

Prvi službeni opis bolesti potječe iz 1886. godine, od njemačkog liječnika Adolfa Weila iz Heilderberga, koji je bolest opisao kao tešku febrilnu bolest s trijasom simptoma: „splenomegalija, žutica i nefritis“, tako da se teška leptospiroza sa spomenutim značajkama i danas zove Weilova bolest (2,5). Uzročnika Weilove bolesti prvi su izolirali Japanci, Inada i Ido, 1915. godine, iz oboljelih rudara i nazvali ga *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, a neovisno o njima u Njemačkoj su Uhlenhuth i Fromme, 1916. godine, izdvojili uzročnika iz krvi bolesnog vojnika. Idućih godina u Japanu je otkriveno da su izvor infekcije štakori (3). U

Hrvatskoj je leptospiroza u čovjeka prvi put dijagnosticirana 1935. u Splitu (kod bolesnika iz doline Neretve) (1,2).

## 1.2. Etiologija

Leptospire su spiralne, savitljive bakterije s polukružnim, kukastim završecima. Poneki soj ima ravne završetke ili samo na jednom kraju kukicu. Obično su 6-20  $\mu\text{m}$  dugačke s krajnjim vrijednostima od 3-40  $\mu\text{m}$ , a oko 0.1  $\mu\text{m}$  široke. Navoji su im tijesno namotani u smjeru kazaljke na satu s prosječnim promjerom od 0.2 do 0.3  $\mu\text{m}$ , a dužinom od oko 0.5  $\mu\text{m}$ . Građene su od spiralnog protoplazmatskog cilindra koji je namotan oko najčešće dvaju neovisnih aksilarnih filamenata. Filamenti su učvršćeni subterminalno na svakom kraju bakterije, a slobodni krajevi im se nalaze prema sredini bakterije. Spiralni protoplazmatski cilindar ovijen je sklopom citoplazmatske membrane i stanične stijenke, koja je slična staničnoj stijenci gram-negativnih bakterija. Aksilarni filamenti i protoplazmatski cilindar prekriveni su zajedničkim vanjskim omotačem, tzv. „koricama“ (6).

Leptospire su vrlo pokretne, pokreću se rotacijom oko uzdužne osi ili savijanjem, a u tekućini se gibaju u oba smjera (1,3). Žive aerobno u površinskim vodama i kao paraziti ili komenzali u kralježnjaka (3).

Običnim bakteriološkim postupcima slabo se boje. Mogu se vizualizirati mikroskopijom u tamnom polju, bojanjem srebrom, imunoflorescencijom i metodama imunoperoksidaznog bojenja. Za razliku od drugih spiroheta mogu se uzgojiti u umjetnim medijima (1,3,5).

U površinskim vodama leptospiroze preživljavaju po nekoliko tjedana, u mulju i do 183 dana. Osobito su osjetljive na isušenje. Temperatura od 45 do 55 °C ubija ih za 10 do 60 minuta, a pri 60 °C za 10 sekunda. Pokazuju slabiju osjetljivost na niže temperature, pri 4 °C mogu preživjeti mjesecima, a pri -18 °C svega nekoliko dana.

Dobro se održavaju u urinu i mlijeku, pri čemu preživljavanje ovisi o vrijednostima pH i temperaturi sredine. Najpovoljniji uvjeti za leptospire su pH između 6.5 i 7.1, te temperatura od 20 °C do 26 °C. Kiseline i lužine kao i uobičajeni dezinficijensi ih brzo uništavaju (1, 3).

### 1.3. Klasifikacija

Klasificiranje leptospira temelji se na antigenim i genskim obilježjima što nije jedinstveno. Na antigenskim različitostima temelji se serološka ili fenotipska klasifikacija (1). Prije se smatralo da unutar roda postoji samo jedna patogena vrsta - *Leptospira (L.) interrogans* i jedna apatogena - *Leptospira (L.) biflexa*, no do sada je identificirano najmanje 13 patogenih i 4 saprofitske vrste, s više od 260 patogenih serovarova. U literaturi se i dalje navodi vrsta *L. interrogans* kao predstavnik svih patogenih, a *L. biflexa* kao predstavnik svih apatogenih leptospira (2,3,7,8). Novija klasifikacija leptospira temelji se na genetskim karakteristikama uzročnika kojom je dosad utvrđeno najmanje 21 različita vrsta leptospira. Nova klasifikacija je jedina taksonomski ispravna, ali zbog nepristupačnosti dijagnostike, neusklađenosti genetskih vrsta sa serološkim vrstama, serotipovima i patogenošću još nije uvriježena u svakodnevnoj praksi (2).

### 1.4. Patogeneza

Prvi korak u patogenezi leptospiroze je prelazak kroz tkivne prepreke i ulazak u organizam. Mjesto ulaska su oštećena koža ili neoštećena koža koja je dulje u dodiru s vodom, te sluznice i konjunktive. Drugi korak u patogenezi je hematogeni rasap leptospira organizmom. Za razliku od drugih patogenih spiroheta, kao što su *B. burgdorferi* i *T. pallidum* koje uzrokuju lezije kože koje ukazuju na uspostavu infekcije u koži, patogene leptospire prodiru u limfni sustav i krvotok te uzrokuju opću infekciju (leptospiremiju) koja traje do tjedan dana (1,9).

Patogenost leptospira je udružena s proizvodnjom glikoproteinskog toksina koji razgrađuje dugolančane masne kiseline endotela krvnih žila, aktivnošću hijaluronidaze i katalaze te velike pokretljivosti što omogućava leptospirama prodiranje u parenhimne organe (5,6,10). Nakon toga slijedi naseljavanje leptospira na predilekcijska mjesta, osobito u jetri i bubrežnim tubulima (*tubuli contorti*), ali mogu se naći i u likvoru, mišićima i očima (*corpus vitreum*) (1,5).

Osmog dana od infekcije dolazi do proizvodnje IgM i IgG protutijela usmjerenih protiv leptospiroznog lipopolisaharida (LPS). Proizvedena protutijela djeluju kao opsonini koji potiču fagocitozu makrofazima što dovodi do neutralizacije i nestajanja leptospira iz krvotoka, ali ne i iz proksimalnih kanalića bubrega, zbog čega dolazi do izlučivanja leptospira urinom (1,10).



Studije su pokazale da su TLR2 i drugi mehanizmi urođenog imunog odgovora odgovorni za reakciju domaćina na leptospiroznu infekciju koja dovodi do razvoja simptoma bolesti. Također je ustanovljeno da su TLR2, TLR4 i TLR5 potrebni, kod virulentnih leptospira, za poticanje ekspresije citokina IL-6 i TNF-alfa u krvi. Kod bolesnika s teškom leptospirozom dolazi do "citokinske oluje" s višim razinama IL-6, TNF-alfa i nizom drugih citokina, nego kod bolesnika s blagom bolesti (9).

Imunitet nakon infekcije je uglavnom, ali ne isključivo, posredovan protutijelima protiv leptospiroznog LPS-a. Također je ograničen na antigene srodne serovarove (7).

## **1.5. Epidemiologija**

Leptospiroza je jedna od najraširenijih zoonoza te ima veliki značaj za humano i veterinarsko javno zdravstvo (4).

### **1.5.1. Prirodna žarišta**

Prirodnim žarištima leptospiroze nazivamo područja koja svojim povoljnim klimatskim, hidrološkim i edafskim uvjetima (svojstva tla) utječu na pojavnost leptospiroze, ponajprije zbog očuvanosti prirodnih staništa životinja koje su rezervoari leptospiroze i u kojima su prisutni svi čimbenici koji pogoduju održavanju određenih serovara leptospira i širenju infekcije. Razlikujemo tri vrste žarišta: arhaična žarišta, sinantropna žarišta i antropourgična žarišta.

Arhaična žarišta su mjesta na kojima nema većeg utjecaja čovjeka te su osnovne biocenoze ostale sačuvane i danas.

Sinantropna žarišta su nastala iz arhaičnih tako što su se pojedine životinjske vrste zbog lakše dostupne hrane preselile u blizinu ili u same nastambe ljudi, npr. crni i smeđi štakor (*Rattus (R.) rattus*, *R. norvegicus*) i kućni miš (*Mus musculus*) noseći sa sobom i svoje leptospire.

Antropourgična žarišta su nastala djelovanjem ljudi te uvođenjem i uzgojem domaćih životinja među kojima su leptospire našle nove domaćine (4).

### **1.5.2. Izvor zaraze**

Leptospiroza je primarno zoonoza, s ljudima kao slučajnim domaćinima (9). Broj rezervoara i izvora zaraze za čovjeka je vrlo velik. Većina sisavaca može prenositi leptospirozu, i to bez bolesti ili samo s blagim kliničkim manifestacijama kod glavnog

domaćina, jer su oni prilagođeni. Prvenstveno su to glodavci (štakori, miševi i sl.), divlje životinje (svinja, srna, jelen, lisica, šišmiš) te domaće životinje (svinja, govedo, ovca, konj, pas, mačka) (1,3,5,9-12).

Za kontinuirano održavanje infekcije u prirodi optimalne uvjete stvaraju životinje koje su stvorile visoki stupanj adaptacije, odnosno simbiozu s leptospirama (3). Kod njih dolazi do zadržavanja leptospira u proksimalnim kanalićima bubrega i posljedičnog dugotrajnog izlučivanja leptospira mokraćom (leptospiurija) (1,9,12,13). Razlikujemo tri skupine životinja primljivih za infekciju: slučajni nositelji, evolucijski nositelji i rezervoari. Slučajni nositelji su životinje koje nakon infekcije prezentiraju kliničke simptome leptospiroze, a ako prebole infekciju kraće vrijeme urinom izlučuju leptospire. Evolucijski nositelji su životinjske vrste kod kojih je došlo do prilagodbe nositelja i određenog serovara leptospira. Kod njih infekcija prolazi latentno ili se očituje tek blagim simptomima, a nakon preboljene infekcije mogu ostati trajni nositelji i kliconoše bez simptoma. Primjeri evolucijskih nositelja su govedo - *L. hardjo* i *L. bratislava*, svinje - *L.pomona*, *L. tarassovi*, *L.bratislava* te psi - *L. canicola*. Rezervoari bolesti su životinje koje nakon infekcije ne oboljevaju, ali često ostaju doživotne kliconoše i o njima ovisi održavanje uzročnika u prirodi. Najvažniji rezervoar bolesti su glodavci (1,11,12).

Leptospire su izolirane i iz poikilotermnih životinja kao što su žabe. Moguće je da te životinje imaju ulogu u cirkulaciji leptospiroze u prirodi, iako najvjerojatnije nisu značajni rezervoari infekcije za ljude. Samo nekoliko studija pokazalo je izolaciju leptospire iz vodozemaca (7,9,12,14).

Izvor zaraze, iako rijetko, mogu biti i ljudi (9,15).

### **1.5.3. Putovi i rizici prijenosa**

Leptospirozni životni ciklus uključuje izlučivanje mokraćom, održavanje u vanjskom okolišu, stjecanje novog domaćina, i hematogeno širenje u bubrege kroz glomerule ili peritubularne kapilare (9).

Prijenosni putovi se razlikuju među životinjskim vrstama, kao i diljem ruralnih i urbanih krajolika i ekološkim uvjetima koji utječu na preživljavanje patogenih leptospira u površinskim vodama i vlažnom tlu (11). Čovjek se može zaraziti direktnim kontaktom sa zaraženom životinjom ili posredno preko kontaminiranog tla ili vode, odnosno izravnom ili neizravnom izloženosti urinu zaraženih životinja (1,5,10,16). Mjesto ulaska leptospira su posjekotine, ogrebotine i macerirana koža (leptospire ne mogu prodrijeti kroz neoštećenu kožu), te sluznice, tj. konjunktive, ždrijelna ili genitalna sluznica (3,5,10,15,16).

Prijenos s čovjeka na čovjeka, iako iznimno rijedak, je moguć tijekom spolnog odnosa, transplacentarno s majke na fetus i putem majčinog mlijeka na dijete (9,11,12). Urin iz pacijenata koji pate od leptospiroze treba smatrati infektivnim. Kako se leptospire mogu uzgajati iz krvi, i krv treba gledati kao zaraznu neko vrijeme prije pojave simptoma i prvih 7 do 10 dana bolesti (11).

Najznačajniji put prijenosa je kontakt s kontaminiranim vodama (bare, jezera, mirni rukavi rijeka) (3). Čak više od 70% leptospiroznih infekcija se može pripisati fizičkom dodiru onečišćene opskrbe vode (16).

I patogeni i saprofitski sojevi leptospira izolirani su iz izvora vode, uključujući rijeke i jezera zahvaljujući njihovoj mogućnosti da opstanu u vlažnom tlu i svježoj vodi duži period vremena. Za preživljavanje leptospire zahtijevaju svježiju vodu. Mogu preživjeti nekoliko mjeseci u vodama tekućicama (*L. icterohaemorrhagiae* najmanje tri tjedna), ali samo nekoliko tjedana u ustajaloj vodi. Neki halofilni sojevi mogu se izolirati iz bočatih i slanih voda (1,16). Otkrivena su dva soja *Leptospira kmetyi* (MS432 i MS422) su pokazali da mogu preživjeti 3 dana u umjetnoj i prirodnoj morskoj vodi. Ovaj nalaz upozorava na moguće rizike leptospiroznih infekcija u područjima sklonim oceanskim olujama ili tsunamijima (16). Kao potencijalni izvor epidemija leptospiroza, i u ruralnim i urbanim sredinama, odavno su prepoznati sezonski vremenski obrasci koji uključuju poplave, te plivanje i druge sportove na vodi, kao i profesionalne izloženosti. U novije vrijeme, sve veći značaj se daje onečišćenju pitke vode i gradskog vodovoda kao izvoru infekcije (7,16). Tako je studija koja je istraživala domaćinstva i zagađenje izvora vode u okolišu patogenim leptospirama u Čileu pokazala da je gotovo 20% ljudskih izvora vode za piće bilo kontaminirano patogenim leptospirama (16).

Treba spomenuti da i udisanje vode ili aerosola također može dovesti do infekcije preko mukozne membrane respiratornog trakta (12). Neki navode i gutanje kontaminirane vode kao faktor rizika od infekcije, ali to je zapravo oralno zaražavanje kroz ždrijelnu sluznicu. Naime zbog osjetljivosti leptospira na pH želuca, alimentarni i hidrični put prijenosa nisu mogući (3,9,15,17).

Leptospiroze su često profesionalne bolesti, primarno povezane s aktivnostima vezanim za poljoprivredu, održavanje kanalizacije i stočarstvo (16,18). Pojedina zanimanja imaju opasnost od izravnog kontakta s potencijalno zaraženim životinjama; veterinari, radnici u klaonicama, radnici na životinjskim farmama (posebno na mliječnim farmama), lovci, radnici u utočištima za životinje, znanstvenici i tehničari koji se brinu o životinjama u laboratorijima ili tijekom terenskog rada. Kod drugih profesija rizik proizlazi iz kontakta sa

zaraženim tlom i vodom, primjerice rad u kanalizaciji, poljoprivrednici, vojnici itd. (1,2,9,10,19,20).

Visina rizika ovisi o lokalnoj prevalenciji leptospiroze te stupnju i učestalosti izloženosti. Većina tih infekcija može se spriječiti uporabom odgovarajućih zaštitnih sredstava, kao što su gumene čizme, rukavice i zaštitne naočale (19). Tako je uslijed povećane higijene, boljih sanitarija, zaštitne opreme, trend profesionalno stečenih leptospiroznih infekcija smanjen, s tim da je izloženost na radnom mjestu i dalje visoka kod onih radnika koji su dugotrajno izloženi vodi. Primjer takve jedne skupine su radnici koji provode značajnu količinu vremena u spremnicima vode za namakanje zrna riže. Studija u Indiji je pokazala da je čak 68,3% radnika tvornica riže seropozitivno na *L. interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae* i *Autumnalis* (11,13,21). Do ostalih poljoprivrednika navodi se povećan rizik od leptospiroze kod radnika na plantažama taro biljaka, banana, šećerne trske i ananasa (12).

Kako u svijetu dolazi do porasta stanovništva i širenja, dolazi do zadiranja u biljni i životinjski svijet što je rezultiralo povećanjem mogućnosti ljudsko-životinjskih interakcija. Trgovina divljim i egzotičnim životinjama olakšava prijenos bolesti putem povećanog kontakta između životinja i osoba uključenih u njihovu nabavu, prodaju i kupnju. Uvoz tih životinja također može dovesti do prijenosa bolesti na domaću stoku, kućne ljubimce i autohtone vrste (18,22,23).

Rekreacijska izloženost uključuje sve sportove slatkovodnih voda, uključujući i caving, kanuing, kajaking, rafting, triatlon i utrke izdržljivosti (9,13,17,23). Važnost ove vrste izloženosti je u porastu tijekom posljednjih 20 godina, što korelira s povećanjem popularnosti pustolovnih sportova i utrka, ali i smanjenjem relativnih cijena putovanja u egzotične destinacije (25).

Natjecateljski događaji stvaraju potencijal za velike epidemije; kao što pokazuje 80-98 slučajeva leptospiroze tijekom *Eco-challenge* natjecanja 2000. i Springfieldskog triatlona 1998. (9,13,17,24).

Razvoj ekoturizma uvodi putnike u sredine gdje mogu biti pod povećanim rizikom od zaraze leptospirozom, osobito putem izravnog izlaganja slatkim vodama i vlažnim uvjetima tla. Sekundarni prijenos leptospiroze putem ljudskog putovanja i migracije preko nacionalnih granica preoblikuje krajolik učestalosti bolesti i učestalosti u svijetu. Stoga, uz regionalne okolišne čimbenike i profesionalne izloženosti, međunarodna putovanja sada predstavljaju glavni neovisan faktor rizika za stjecanje bolesti (2,23,26).

#### 1.5.4. Epidemiološko pojavljivanje

Leptospiroza je ubikvitarna bolest, koja se javlja u manjim ili većim epidemijama tipično sezonskog karaktera, s vrhom incidencije u ljeto i ranu jesen u umjerenim regijama, gdje je temperatura ograničavajući faktor u opstanku leptospire, a tijekom kišne sezone u toplim klimatskim područjima, gdje bi inače brza isušivanja spriječila preživljavanje (1,3,12,20).

Klimatski uvjeti snažno utječu na prijenos leptospira, topla i vlažna klima pogoduje duljem preživljavanju leptospira u okolišu, tako da područja s visokim oborinama i toplim klimatskim uvjetima osiguravaju optimalno okruženje za opstanak leptospire. Epidemije leptospiroze obično su povezane s jakim kišama i poplavama. Navodnjavanje prethodno suhих tala pospešuje preživljavanje leptospira u tim područjima, a isušivanje močvara (primjer: močvare u Posavini i Podravini) dovodi do značajnog pada leptospiroznih infekcija (3,4,12,16,25,27).

Globalna promjena klime se smatra faktorom koji doprinosi leptospirozi kao bolesti u nastajanju. Povećanje temperature omogućuje duže preživljavanje leptospira u okolišu i može dovesti do širenja staništa vrsta na sve višim visinama i geografskim širinama. Klimatske promjene rezultiraju i povećanjem učestalosti i ozbiljnosti prirodnih katastrofa, poput uragana koji rezultira poplavama koje mogu povećati rizik za prijenos leptospiroze (25).

Geološka i geografska obilježja, zajedno s demografskim faktorima, faktorima poljoprivrednih i stočarskih sustava, također utječu na prijenos (11). Bolest je najčešća u zemljama tropskog pojasa, posebice u zemljama u razvoju, gdje je zbog klimatskih obilježja i načina života broj slučajeva u stalnom porastu. Nehigijenski uvjeti života, prenapučenost, rast populacije štakora, domaće životinje u naseljima pridonose epidemijском širenju leptospiroze (2,11,14,18,25,28,29).

Incidencija leptospiroze je mnogo veća kod muškaraca nego žena i to u omjeru 3:1 (3, 20,27,30). Međutim, čini se vjerojatnim da su spolne razlike u učestalosti leptospiroze posljedica povećane izloženosti muškaraca, kao što pokazuju izvješća o izbijanju leptospiroze vezane za sportske događaje u kojima muškarci i žene imaju slične razine izloženosti, gdje nije uočena značajna razlika među spolovima u razvoju bolesti (17,24). Većinom obolijevaju osobe srednje ili starije dobi (najčešće stariji od 30 godina), a rijetko djeca školske dobi. U dječjoj dobi bolest se uglavnom ne pojavljuje ili se bilježi tek sporadično (20).

### **1.5.5. Globalni teret bolesti**

Teško je utvrditi stvarni teret leptospiroze zbog nedostatka odgovarajućeg dijagnostičkog testiranja, nedostatka veterinarskog nadzora i sustava za otkrivanje životinjskih slučajeva, nedostatka obrazovanja među općom populacijom, kao i medicinskim stručnjacima i nepostojanja nadzora okoliša za identifikaciju cirkulirajućih serovarova (4,11,12).

Leptospiroza je u pravilu endemska bolest u mnogim zemljama, možda i u cijelom svijetu. U novije vrijeme postaje „reemergentna“. Trenutni trendovi izbijanja leptospiroza ukazuju na buduće povećanje geografske rasprostranjenosti i epidemija. Epidemije povezujemo s promjenama u ljudskom ponašanju, onečišćenjem voda životinjama ili kanalizacijom, promjenama u gustoći rezervoara za životinje, ili posljedično nakon prirodnih katastrofa poput ciklona i poplava (2,11,12,15).

Kako dijagnostičke metode postaju sve dostupnije, javljaju se brojne epidemiološke studije koje izvješćuju iz mnogih zemalja. Prvotni pokušaj da se okupe ti globalni podatci o učestalosti leptospiroze je objavljen prije 17 godina (WHO 1999). Unatoč tim naporima, globalni teret leptospiroze je i dalje u velikoj mjeri podcijenjen zbog niza razloga, uključujući i činjenicu da je velika većina zemalja ima ili nedostatke obavijesnog sustava ili obavijest nije obvezna (31,32). Za rješavanje tih nedostataka, WHO je osnovao *Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group* (LERG) (32).

### **1.5.7. Leptospiroza u Hrvatskoj**

Zbog visokog postotka pokrivenosti područja šumom (47%), bogatstva voda te edafskih čimbenika (svojstva tla) i klimatoloških čimbenika (prosječna vlaga iznad 80%) gotovo čitav kontinentalni dio Hrvatske predstavlja jedno veliko prirodno žarište leptospiroze. K tome postoji i jedna priobalna specifičnost, a to je ušće rijeke Neretve kao raritet u Europi (4). Najčešće se pojavljuje u stanovništvu Karlovačke i Sisačko-moslavačke županije, rjeđe u stanovništvu ostalih županija, a pojava ove bolesti nije zabilježena u stanovništvu Zadarske i Šibensko-kninske županije (20). Unatoč propisanim mjerama sprječavanja i iskorjenjivanja, leptospiroza se u Hrvatskoj i dalje pojavljuje kao reemergentna bolest u ljudi i u životinja, posebice u dolinama velikih rijeka te drugim geoepizootiološkim područjima pogodnima za održavanje uzročnika. Hrvatska ima vrlo veliku učestalost leptospiroze u ljudi s incidencijom od 1,73 oboljelih na 100 000 stanovnika uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, što po učestalosti broja oboljelih ljudi od leptospiroze Hrvatsku stavlja na prvo mjestu u Europi i 13. na svijetu (4).

U 2014. godini bilježi se znatno povećanje broja oboljelih ljudi i životinja u čitavoj Europi, ali i u Hrvatskoj (u 2014. godini prijavljeno je 105 oboljelih i 1 umrla osoba od leptospiroze). Radilo se o epidemijskoj godini u kojoj je porast povezan s poplavama i s klimatološkim čimbenicima koji među ostalim pogoduju povećanju populacije glodavaca (tzv. mišja godina) (4,20,33).

### **1.5.6. Morbiditet i mortalitet**

Leptospiroza je među vodećim uzročnicima pobola u svijetu i uzrok je brojnih smrtnih slučajeva. Procijenjeno je da leptospiroze izazivaju 1,03 milijuna slučajeva oboljenja i 58,900 smrtnih slučajeva svake godine (34). U Hrvatskoj se u posljednjem desetljeću 20. stoljeća prosječno registriraju 94 bolesnika (morbidity od 1,73 /100000). Letalitet od anikteričnog oblika je beznačajan, dok je kod Weilove bolesti prosječno 1,5% (3,4).

## **1.6. Klinička slika**

Klinička slika leptospiroze varira u težini od blage, samoograničavajućeg febrilnog stanja (90% slučajeva), do fulminantne bolesti opasne po život (5-10%). Leptospirozu karakterizira sustavna zaraza s generaliziranim vaskulitisom. Zahvaća širok niz organskih sustava, a kao rezultat toga, znakovi i simptomi leptospiroze su raznovrsni i nespecifični te se često zamjeni s drugim uzrocima akutnog febrilnog sindroma (1,9).

### **1.6.1. Inkubacija**

Od izlaganja do pojave simptoma obično prođe od 7 do 12 dana (katkad 2 dana, a katkad i više od 1 mjesec). Varijabilnost u trajanju faze inkubacije je evidentna u 6-29 dana kašnjenja između izloženosti i pojave simptoma među 52 sportaša nakon sudjelovanja u Springfieldskom triatlon 1998. god (5,9,17).

### **1.6.2. Presentacija**

S obzirom na dominantnu simptomatologiju, bolest dijelimo na nekoliko kliničkih sindroma:

- obični febrilni oblik - kod ovog oblika prevladavaju opći infektivni simptomi bez posebne lokalizacije;
- gastroenterični oblik;
- egzantemični oblik;

- ikterični oblik;
- nefritički oblik – iako je češće u sklopu ikteričnog oblika, javlja se i izvan njega;
- meningitični oblik;
- kombinacija više sindroma (Weilova bolest) (1,3).

Klinički tijek leptospiroze je često bifazičan. Prva faza se naziva septikemična ili leptospiremična faza, traje 4-7 dana i u tom periodu moguće je izolirati leptospire iz krvi, likvora, urina i raznih tkiva. Potom slijedi afebrilni period koji traje 1-2 dana, a nakon njega imuna ili leptospiurična faza koja traje 4-30 dana. U početku imune faze nestaju leptospire iz krvi i likvora, ali se još mogu izolirati iz bubrega, mokraće i očne vodice. Dolazi do stvaranja cirkulirajućih imunoglobulina (1,5).

U prvoj fazi većina oboljelih prezentira blage simptome nalik gripi. Bolest obično počinje iznenadnim nastupom vrućice s tresavicom i zimicom, glavoboljom, jakim mialgijama, povraćanjem, pečenjem očiju uz jake injekcije spojnice, nizak krvni tlak.

Druga faza se može podijeliti na anikterični i ikterični oblik. Većina pacijenata prolazi s blažim anikteričnim oblikom. Rjeđe, leptospiroza se predstavlja teškim ikteričnim oblikom s višestrukim zatajenjem organa (Weilova bolest). Pojavljuju se simptomi koji potječu od pojedinih organa. Najčešće simptomi hepatitisa s ikterusom ili bez njega, nefritisa, respiratorne insuficijencije i seroznog meningitisa. Uz te najčešći simptomi su mialgije, konjunktivalne sufuzije, limfadenopatija, hepatosplenomegalija (25% slučajeva), osip, a pojavljuju se i epistaksa, grlobolja, kašalj, trbušna bol, tahikardija (3). U mnogim slučajevima, ove dvije faze bolesti nisu očite. Osim toga mnogi se pacijenti prezentiraju samo s početkom druge faze bolesti (35).

Glavobolja je često jaka, bitemporalna ili frontalna lupajuća, popraćena retroorbitalnom boli i fotofobijom.

Bol u mišićima i osjetljivost je karakteristična i uključuje potkoljenice i donji dio leđa. Dodatni karakteristični nalaz kod leptospiroze su konjunktive sufuzije (dilatacija konjunktive žila, bez gnojnog eksudata). Dodatni očni nalazi obično uključuju subkonjunktivalna krvarenja i ikterus.



Osip je neuobičajen, ali se katkad pojavljuje u sklopu akutne febrilne bolesti. U više od 20% oboljelih pojavljuje se između trećeg i petog dana, uglavnom na trupu i udovima, a traje nekoliko sati do dana. Obično je makulozan i svijetlo ružičast (3,5,9).

Neproductivni kašalj, zabilježen je kod 20-57% bolesnika.

Gastrointestinalni simptomi su česti, a mogu uključivati mučninu, povraćanje, proljev i bol u trbuhu. Za razliku od crijevnih infekata kod kojih se proljev javlja na početku febriliteta, kod leptospiroze se javlja nakon febriliteta, a prestaje prije nego temperatura padne na normalu. Mučnina i drugi gastrointestinalni simptomi mogu pridonijeti dehidraciji u bolesnika s neoliguričnim zatajenjem bubrega uzrokovanog leptospirozom. Bol u trbuhu može nastati zbog akalkuloznog kolecistitisa i pankreatitisa, u tim slučajevima prate je povišene vrijednosti amilaza i lipaza. Ako su pak zahvaćeni bubrezi povišen je kreatinin i urea (5,9).

Krvarenja su česta i javljaju se u većine bolesnika s teškom leptospirozom. Većinom su blaga, uključujući petehije, ekhimoze i epistaksu. Međutim, neki pacijenti imaju ozbiljna gastrointestinalna (melena ili hematemeza) ili plućna krvarenja (9). Sustav koagulacije snažno je aktiviran u bolesnika s leptospirozom, kao što je pokazala jedna nizozemska studija u kojoj su svi bolesnici imali poremećaj koagulacije, kao što su produljenje protrombinskog vremena (PT) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), izraženu prokoagulantnu aktivnost, smanjenu razinu antikoagulantnih markera (protein C, antitrombin) i povećanu fibrinolitičku aktivnost (36).

Pacijenti s leptospirozom obično imaju blago do umjereno povišenje razine jetrenih transaminaza iznad 100 IU/L, s blagim porastom alkalne fosfataze.

Aspartat aminotransferaza : alanin aminotransferaza omjer  $> 3$  ukazuje na lošiju prognozu. Serumski bilirubin može rasti do oko 30 - 40 mg/dL. Žutica kao rezultat septičke kolestaze tipično se pojavljuje 5 do 9 dana od početka bolesti. Češća je kod Weilove bolesti, ali se može pojaviti i kod benignih oblika. Funkcija jetre obično se vraća na normalu bez komplikacija (3,37).

Akutno bubrežno zatajenje (AZB) javlja se u 16-40% ljudskih infekcija s teškim simptomima, a prezentira se u rasponu od izolirane proteinurije do teškog anuričnog ABZ. Neoligurični oblici imaju bolju prognozu, a oligurija i hiperkalijemija su identificirani kao prediktori letalnog ishoda. Zatajenje bubrega zbog leptospiroze često se predstavlja kao neoligurično i hipokalemično stanje (41% - 45% svih bolesnika). Gubitak natrija i kalija dosljedno je dokumentiran od strane različitih studija. AZB prate povišenja razine uree i kreatinina u serumu i nalaz piurije, hematurije i povišene razine proteina u mokraći. Potpuni

renalni oporavak očekuje se u pravilu u roku od dva tjedna nakon kliničkog poboljšanja, ali oslabljena sposobnost koncentriranja urina može trajati do 6 mjeseci (38).

Incidencija plućne simptomatologije leptospiroze je u porastu u posljednjih nekoliko godina, od 20% do 70%. Glavna plućna manifestacija su alveolarna krvarenja koja se prezentiraju kao dispneja i hemoptiza. Pojava masovne hemoptize i sindroma akutnog respiratornog distresa je obilježilo nedavne promjene u kliničkoj simptomatologiji leptospiroze. Plućne hemoragije dovode do ozbiljnog životno opasnog stanja i postaju glavni uzrok smrti zbog leptospiroze. Smrtno završava čak 50% bolesnika (2,39).

Serozni meningitis se javlja između 6. i 9. dana bolesti uz povećanje temperature, glavobolju, pozitivne meningealne simptome i povraćanje. Simptomi obično traju kratko, a ponekad se može razviti i encefalitis. Nalaz u CSL uključuje limfocitozu do 500 /mm<sup>3</sup>, razinu proteina između 50 i 100 mg/ml i normalne razine glukoze (1,5,9). U teškim oblicima leptospiroze može doći do promjene mentalnog statusa kao posljedica razvoja meningoencefalitisa. Druge neurološke komplikacije koje se mogu javiti uključuju hemiplegiju, transversni mijelitis i Guillain-Barreov sindrom (12).

Tešku leptospirozu karakterizira disfunkcija više organa uključujući jetru, bubrege, pluća i mozak. Multisistemska bolest koju karakterizira progresivni i često fulminantni tijek praćen žuticom, krvarenjem i akutnim zatajenjem bubrega poznata je kao Weilova bolest. Ona se razvija u 5% -10% slučajeva leptospiroze i uzrokuje smrtni ishod u 10% bolesnika (2,35).

Intrauterina infekcija nastaje transplacentarnim prijenosom leptospira na plod, a posljedice variraju od pobačaja, rođenja mrtvog djeteta do kongenitalne prolazne infekcije djeteta (1,5).

## **1.7. Diferencijalna dijagnoza**

Sljedeće bolesti trebaju se uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi leptospiroze: influenza, denga i denga hemoragijske groznice, hantavirusna infekcija, žuta groznica i druge virusne hemoragijske groznice, rickecioze, borelioza, bruceloza, malarija, pijelonefritis, sterilni meningitis, kemijsko trovanje, trovanje hranom, tifus i druge želučanom groznice, virusni hepatitis, vrućica nepoznatog podrijetla (PUO), primarni HIV, legionarska bolest, toksoplazmoza, infektivne mononukleoze, faringitis (15).

## **1.8. Dijagnoza**

Preliminarna dijagnoza leptospiroze se postavlja na temelju pozitivne epidemiološke anamneze (sezona javljanja, izloženost infekciji tjedan/dva prije pojave simptoma, profesionalni rizik), karakteristične kliničke slike, laboratorijskim nalazima: visoka sedimentacija eritrocita, leukocitoza sa skretanjem u lijevo, trombocitopenija, povišeni jetreni enzimi, bilirubin, urea, kreatinin, patološki nalaz u urinu (proteinurija, mikrohematurija, piurija), patološki nalaz u likvoru (pleocitoza, limfocitoza, povišeni proteini, ksantokromija). Konačna potvrda se postavlja mikroskopski, izolacijom leptospira ili serologijom (3,5,12).

### **1.8.1. Izolacija leptospira**

Leptospire se mogu izolirati iz krvi prvih pet do deset dana bolesti, iz likvora oko petog dana, a u urinu se pojavljuju oko osmog dana (3,5).

Kultiviranje leptospira vrši se na specijalnim hranjivim podlogama (Fletcherov medij, EMJH. i Tween 80-albumin medij), s inkubacijom na temperaturi od  $29 \pm 1$  ° C, u trajanju od najmanje 16 tjedana, a po mogućnosti tijekom 26 tjedana. S obzirom na dužinu postupka, kultivacija ne doprinosi ranoj dijagnozi (3,5,9, 40,41).

### **1.8.2. Mikroskopiranje**

Leptospire se ne mogu vidjeti pod običnim svjetlosnim mikroskopom. Vide se jedino mikroskopijom u tamnom polju. Izravno ispitivanje krvi i urina ima i nisku osjetljivost i specifičnost, postoji rizik od lažno pozitivnih rezultata, tako da se ne preporuča korištenje ove metode kao rutinski postupak.

Leptospire se ne boje konvencionalnim Gram bojanjem. Dostupne metode za povećanje senzibilizacije izravnog ispitivanja su: imunofluorescencija, bojenje srebrom, Warthin-Starry bojenje, imunohistokemija i in situ hibridizacije. Imunokemijske metode korisne su u dijagnosticiranju infekcije patološkog materijala koji je neprikladan za kulturu ili u situacijama gdje je potrebna brza dijagnostika. Sve gore navedene metode pate od istih nedostataka kao mikroskopiranje u tamnom polju: postoji visoki rizik od lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata (5,40,42).

### **1.8.3. Molekularna dijagnostika**

Potreba za brzom dijagnostikom dovela je do razvoja mnogobrojnih PCR (lančana reakcija polimerazom) analiza. *Real-time PCR* je brži od običnog PCR i manje

osjetljiv na onečišćenja. PCR je osjetljiva i specifična metoda, s prednosti što postaje pozitivan rano u bolesti prije nego se antitijela mogu detektirati i ima mogućnosti za otkrivanje leptospiroznog DNA u krvi, urinu, cerebrospinalnoj tekućini (CSF) i očnoj vodici. Ova metoda otkriva DNA leptospire u krvi u prvih 5-10 dana od početka bolesti do 15-og dana, te može detektirati leptospire i onda kad je manje od 10 organizama u uzorku urina. Za razliku od drugih metoda, PCR može razlikovati patogene sojeve *L. interrogans* od apatogene *L. biflexa* (40, 41,42).

#### **1.8.4. Serološki testovi**

Reakcija mikroskopske aglutinacije (MAT) je najkorištenija referentna metoda za dijagnozu ljudske leptospiroze i klasifikaciju leptospira. Test koristi panele živih leptospira koji pripadaju različitim serovarovima i reagiraju s uzorcima seruma, a aglutinacija se ispituje mikroskopijom u tamnom polju. MAT postaje pozitivna 10-12 dana nakon početka bolesti, a ponekad kasnije, ako su propisani antibiotici. Ova pretraga ima osjetljivost od 41% u 1. tjednu, 82% od 2. do 4. tjedna, a 96% nakon 4. tjedna bolesti. Za Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti, vjerojatni slučaj infekcije definiran je kao titar  $\geq 200$  povezan s klinički kompatibilnom bolesti. U istom serumu se može utvrditi povećan titar aglutinina na nekoliko različitih leptospira kao posljedica križnih reakcija. Smatra se da je do infekcije došlo onom serovarijantom leptospire na koju je titar najviši. Četverostruko ili veće povećanje titra među parnim serumima, može potvrditi dijagnozu. MAT otkriva i IgM i IgG antitijela, i ne može razlikovati sadašnju, nedavnu i prošlu infekciju (3,41,42,43).

Enzimski imunotest ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) omogućuje detekciju antitijela klase IgM specifičnih za leptospiru koja postaju pozitivna četiri do pet dana nakon pojave simptoma i prije antitijela klase IgG specifičnih za leptospiru koja traju i do pet mjeseci. Korisna je u dijagnozi akutne infekcije. Upotreba rekombinantnog LipL32 u ELISA omogućava otkrivanje leptospira specifičnog protutijela s izvrsnom osjetljivošću (96,4%) i specifičnošću (90,4%) i smatra se testom probira za veliki broj uzoraka seruma. Pozitivnu ELISA-u bi trebalo potvrditi MAT-om (42).

Ostali serološki testovi: fiksacije komplementa, protustrujna imunoelktroforeza (CIEP), neizravna fluorescentna antitijela, neizravna hemaglutinacija (IHA), lateks aglutinacija (LA), makroskopska aglutinacija, lateralni protočni test (LFA) (12,41,42).

### **1.8.5. Brzi testovi provjere**

Bazirani su na četiri imunoloških principa: aglutinacija čestica (detekcija slabe aglutinacije je teška); imunodot (test zahtijeva manje od 30 minuta); imunofiltracija ili protočni uređaj; imunokromatografija ili bočni tok (imaju samo jedan korak i test je dovršen u roku od 15 minuta) (41).

### **1.9. Terapija**

Liječenje leptospiroze se sastoji od empirijske antibiotske terapije. Dodatna suportivna terapija može uključivati i nadoknadu tekućine, inotropna sredstva, diuretike i očne kapi. Ako dođe do zatajenja bubrega, rano uvođenje hemodijalize ili peritonealne dijalize značajno smanjuje rizik od smrti. Također izmjene plazme, kortikosteroidi i intravenozni imunoglobulin mogu biti korisni u određenih pacijenata kod kojih uobičajena terapija ne daje odgovor.

Za teške leptospiroze lijek izbora je intravenski penicilin G u dozama od 50,000-100,000 U/kg/dan tijekom sedam do deset dana.

Doksiciklin se koristi za liječenje blage leptospiroze. Početna doza 200 mg/dan podijeljeno na više puta dnevno peroralno ili intravenski prvog dana i zatim 2x 100-200 mg/dan tijekom pet do sedam dana.

Druga linija za liječenje blage leptospiroze i sredstvo izbora za bolesnike mlađe od 8 godina, u kojih je kontraindiciran doksiciklin, su oralni amoxicilin (30-40 mg/kg/dan) ili ampicilin (50-100 mg/kg/dan) četiri puta dnevno kroz sedam do deset dana. Djeca s više od 8 godina starosti mogu biti tretirana doksiciklinom (2 mg/kg/doza) dva puta dnevno kroz sedam do deset dana

U pacijenata s alergijom na penicilin, može se dati eritromicin 30-50 mg/kg/dan tri do četiri doze kroz sedam do 10 dana.

Treća generacija cefalosporina počela se naširoko koristi za intravensku terapiju kod bolesnika s teškom leptospirozom. (42,44).

### **1.10. Prevencija**

Prevencija prvenstveno uključuje opće mjere. Utvrđivanje i izbjegavanje potencijalno kontaminiranih voda, zemlje i blata; profesionalno izloženima osigurati nošenje zaštitne obuće, odjeće, rukavica te korištenje osobne zaštitne opreme pri rukovanju sa zaraženim

životinjama; programi uspostavljanja kontrole glodavaca; zaštita hrane i pića od onečišćenja, kloriranje vode, dezinfekcija vode u bazenima; higijensko držanje domaćih životinja i dezinfekcija nastambi, dobra osobna higijena; obrazovanje stanovništva o načinu zaraze i preventivnim mjerama; cijepljenje domaćih životinja.

Za kemoprofilaksu ljudi koristi se oralni doksiciklin 200 mg jedanput na tjedan (učinkovitost od 95%). Cjepiva se nude jedino radnicima visokog rizika u nekim europskim i azijskim zemljama (npr. radnici s rižom u Italiji). Ljudska cjepiva su serovar specifična i cijepljenje se mora ponoviti jednom godišnje (3,5,44).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je prikazati kliničke i epidemiološke značajke leptospiroze u Splitsko-dalmatinskoj županiji, u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2000. godine do 31. prosinca 2015. godine, i na taj način proširiti postojeće znanje o ovoj bolesti koja je rijetka na području te županije.



### **3. MATERIJALI I METODE**

Provedeno je retrospektivno, kliničko-epidemiološko istraživanje.

Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je iz arhive Klinike za infektologiju KBC-a Split, pregledom medicinske dokumentacije svih bolesnika hospitaliziranih u Klinici u razdoblju od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2015. godine.

U istraživanje je uključeno 30 bolesnika. Bolesnici su bili iz područja Splita i njegove okolice, drugih gradova Hrvatske i jedan iz Slovenije.

Svi potrebni podatci o oboljelima su prikupljeni iz njihovih povijesti bolesti, te su uneseni u upitnik koji sadržava šest dijelova:

- opći podatci
- epidemiološki podatci
- klinički podatci
- laboratorijski podatci
- terapija
- ishod

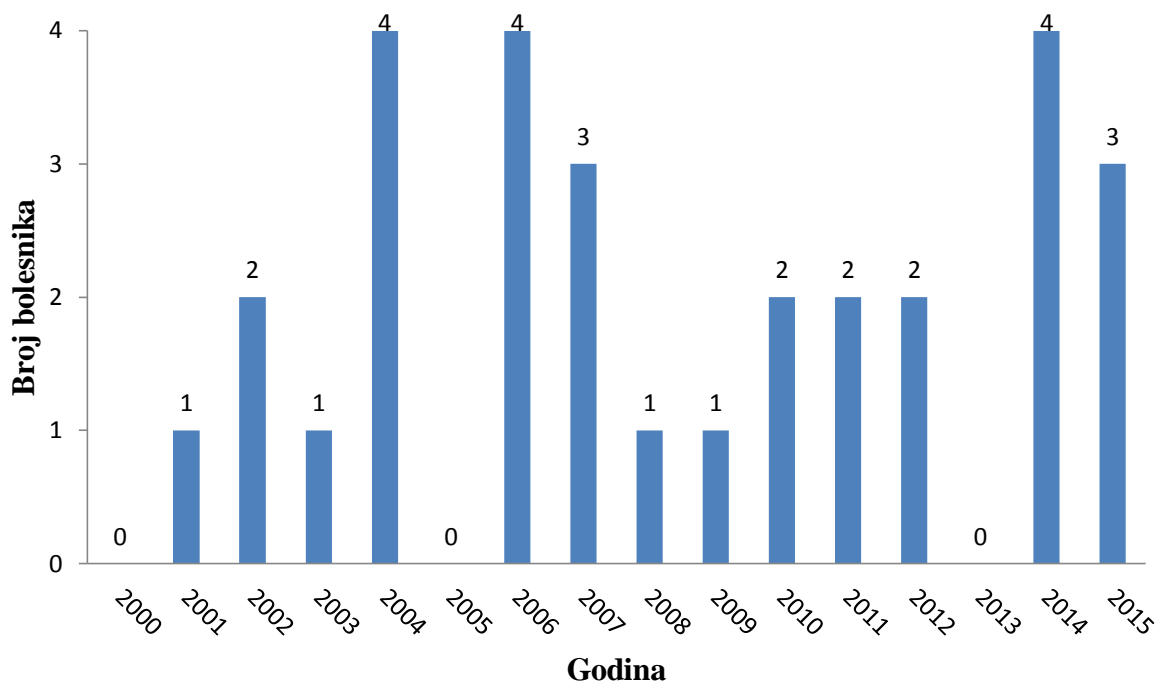
Nakon pregleda upitnika određeni su podatci koji ulaze u statističku analizu:

- dob bolesnika
- spol
- datum oboljenja
- doticaj sa životinjama
- profesionalna izloženost
- kontakt s vodama Neretve i drugim potencijalno kontaminiranim vodama
- simptomi bolesnika
- laboratorijski nalazi
- smrtni ishod

Za pohranu i obradu dobivenih podataka korišteni su programi Microsoft Office Word 2007 i Microsoft Office Excel 2007. Kategorijske varijable prikazane su kao broj i postotak (n, %).

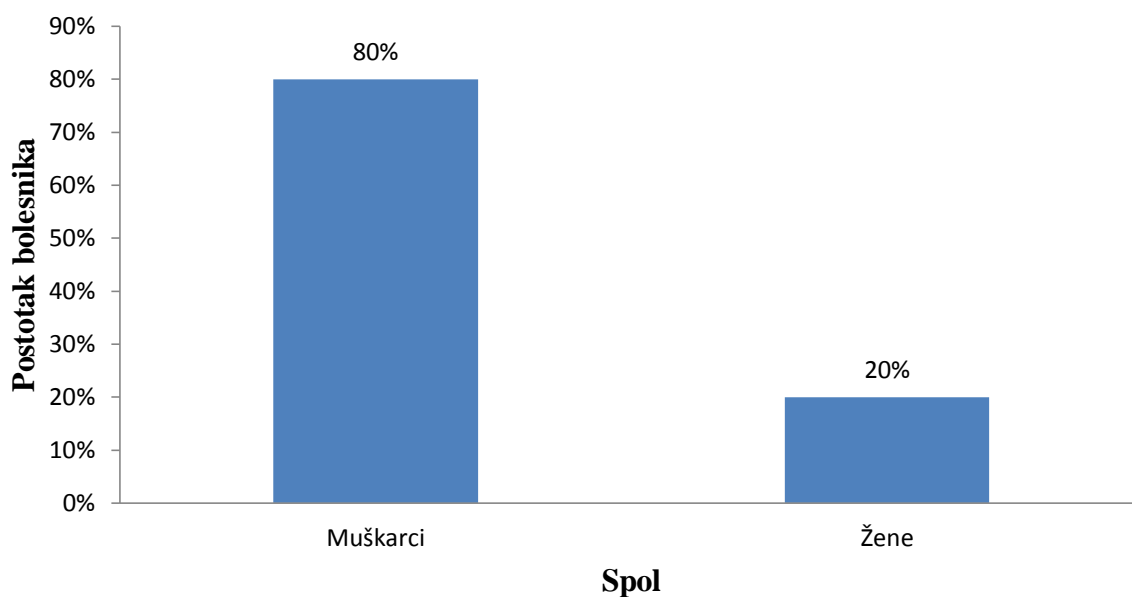
#### **4. REZULTATI**

Od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2015. godine, u Klinici za infektologiju KBC-a Split, liječeno je 30 osoba oboljelih od leptospiroze. Najviše bolesnika (njih četvero) hospitalizirano je 2004., 2006. i 2014. godine, dok 2000., 2005. i 2013. godine nije bilo oboljelih (Slika 1.).



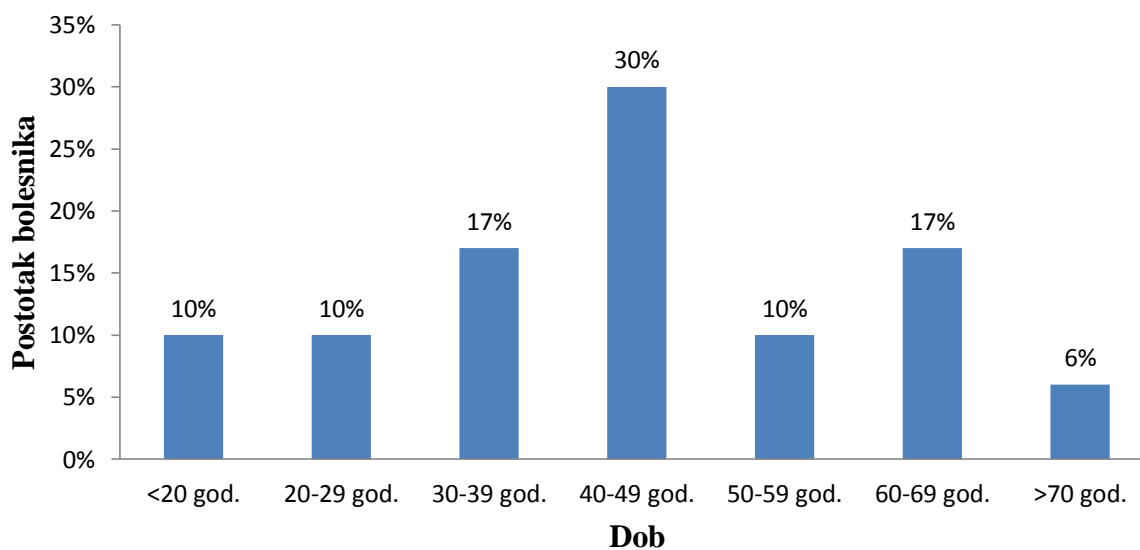
**Slika 1.** Raspodjela bolesnika s leptospirozom prema godini hospitalizacije u Klinici za infektologiju KBC Split (N=30)

Od 30 bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju, 24 (80%) je bilo muškog, a 6 (20%) ženskog spola, što čini omjer muškaraca i žena 4:1 (Slika 2.).



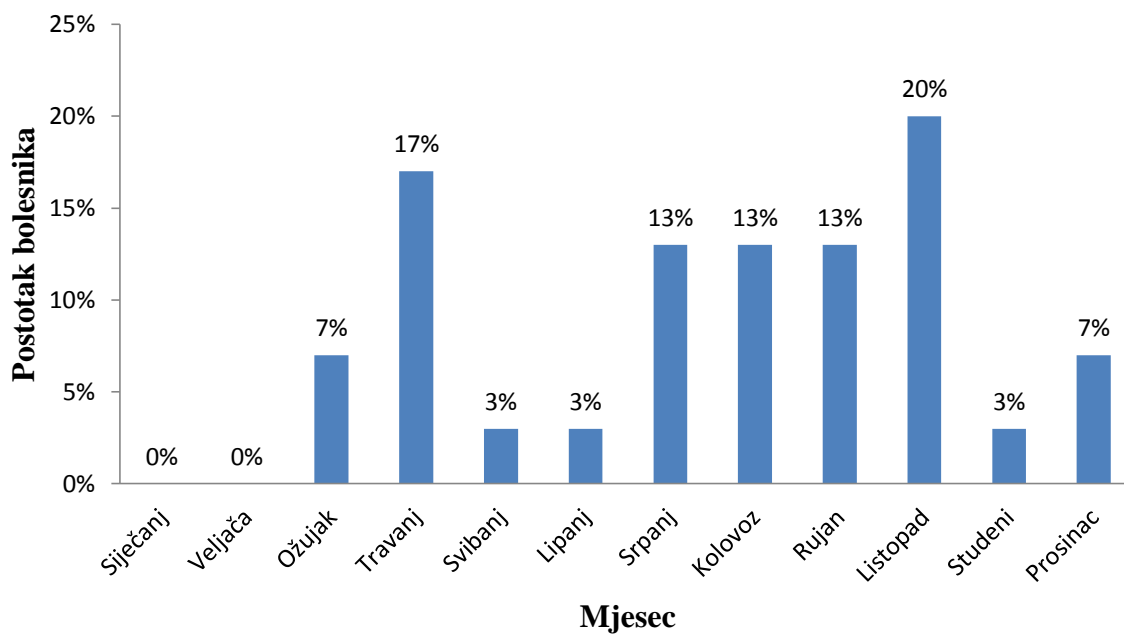
**Slika 2.** Raspodjela bolesnika prema spolu (N=30)

Prosječna dob bolesnika bila je 44,78 (SD 16,37). Najstarija osoba imala je 76 godina, a najmlađa 16 godina. Raspodjela bolesnika po dobi pokazuje da se bolest najčešće javlja između 30. i 50. godine života. Naime, 47% bolesnika bilo je u toj dobnoj skupini (Slika 3.).



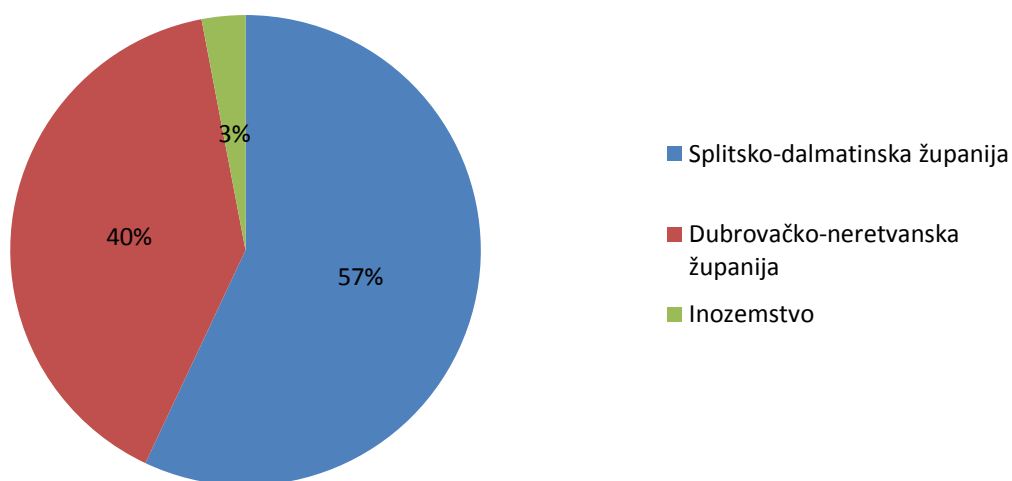
**Slika 3.** Raspodjela pacijenata prema dobi (N=30)

Slučajevi leptospiroze zabilježeni su u svim mjesecima, osim siječnja i veljače. Najviše oboljelih je bilo u listopadu (6, 20%), te travnju (5, 17%) (Slika 4.).



**Slika 4.** Sezonska raspodjela bolesnika oboljelih od leptospiroze (N=30)

Najviše bolesnika bilo je (17, 57%) iz područja Splitsko-dalmatinske županije. Iz Dubrovačko-neretvanske županije bilo je 12 (40%) oboljelih, a 1 bolesnik bio je iz Slovenije (Slika 5., Tablica 1.).

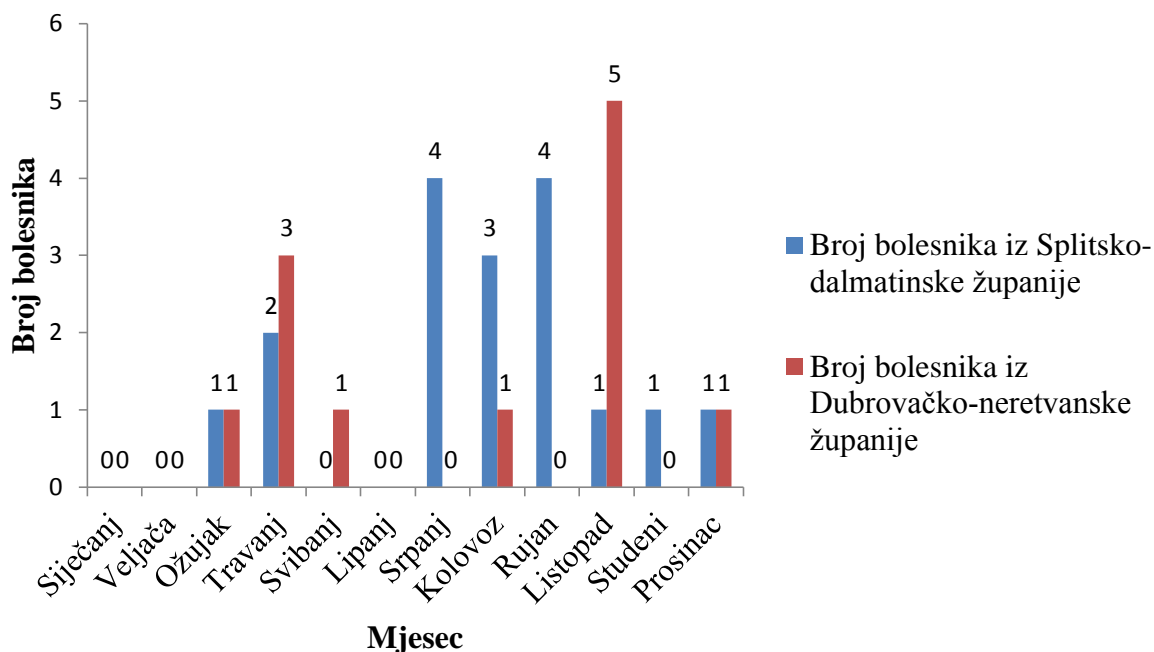


**Slika 5.** Raspodjela bolesnika sa leptospirozom prema mjestu stanovanja (županiji) (N=30)

**Tablica 1.** Raspodjela bolesnika sa leptospirozom prema mjestu stanovanja (N=30)

Mjesto stanovanja	Broj	Postotak
<b>Splitsko-dalmatinska županija</b>	<b>17</b>	<b>56,67</b>
Split	8	26,67
Solin	3	10
Omiš	1	3,33
Slime	1	3,33
Srinjine	1	3,33
Vrgorac	2	6,67
Postira	1	3,33
<b>Dubrovačko-neretvanska županija</b>	<b>12</b>	<b>40</b>
Metković	5	16,67
Opuzen	3	10
Komin	2	6,67
Ploče	2	6,67
<b>Inozemstvo</b>	<b>1</b>	<b>3,33</b>
Vrbanj (Slovenija)	1	3,33
<b>Ukupno</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Slika 6. prikazuje raspodjelu bolesnika s leptospirozom prema mjestu stanovanja i mjesecu hospitalizacije. Uočeno je češće javljanje iz Splitsko-dalmatinske županije tijekom ljetnih mjeseci (srpanj, kolovoz i rujan), dok su bolesnici iz Dubrovačko-neretvanske županije uglavnom obolijevali u listopadu.



**Slika 6.** Raspodjela bolesnika s leptospirozom prema mjestu stanovanja i mjesecu hospitalizacije (N=30)

Od početka simptoma do javljanja u bolnicu prosječno je prolazilo 4,52 dana (SD 1,8).

Hospitalizacija je prosječno trajala 14,6 dana (SD 8,75). Najkraća hospitalizacija bila je 6, a najduža 43 dana. Prosječna dužina hospitalizacija u slučaju Weilove bolesti bila je 22 dana, dok je u ostalim slučajevima leptospiroze trajala 11 dana.



Daljnja obrada je usmjerena na utvrđivanje rizičnih čimbenika u bolesnika oboljelih od leptospiroze. Među 30 bolesnika 7 (23,33%) ih je imalo neku vrstu profesionalne ugroženosti (mesari, kuhari, poljoprivrednici), 6 (20%) ih je bilo u kontaktu sa životinjama koje su potencijalni prenositelji leptospiroze, 12 (40%) ih je bilo u doticaju s vodama Neretve, a 5 (16,67%) u doticaju s drugim vodama (Cetina, Kašuni, Vransko jezero, spremnik vode) (Tablica 2.).

**Tablica 2.** Raspodjela bolesnika prema rizičnim faktorima (N=30)

<b>Rizični faktori</b>	<b>Broj</b>	<b>Postotak</b>
Kontakt s vodama Neretve	12	40
Kontakt s drugim vodama	5	16,67
Kontakt sa životinjama	6	20
Profesionalna ugroženost	7	23,33

Tablica 3. prikazuje učestalost pojedinih simptoma i znakova u bolesnika s leptospirozom, hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split. Gotovo svi bolesnici (97%) su imali vrućicu, a velika većina njih (73%) i bolove u mišićima, i to posebno u mišićima potkoljenica (53%). Povraćanje i ikterus su utvrđeni u 57% oboljelih, hepatomegalija u 53%, a hiperemiju konjunktiva je imalo 43% oboljelih.

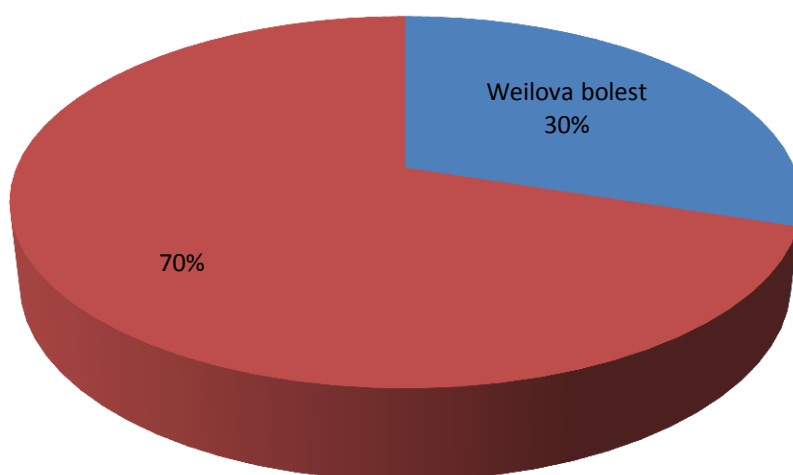
**Tablica 3.** Raspodjela simptoma i znakova u bolesnika s leptospirozom liječenih u Klinici za infektologiju KBC Split (N=30)

<b>Simptomi i znakovi</b>	<b>Broj</b>	<b>Postotak</b>
Vrućica	29	96,67
Mialgije	22	73,33
Mialgije potkoljenica	16	53,33
Glavobolja	12	40
Limfadenopatija	3	10
Hepatomegalija	16	53,33
Splenomegalija	4	13,33
Hiperemija konjunktiva	13	43,33
Meningealni znakovi	4	13,33
Abdominalna bol	12	40
Povraćanje	17	56,67
Proljev	12	40
Oligurija	3	10
Anurija	2	6,67
Osip	2	6,67
Ikterus	17	56,67
Krvarenja	4	13,33
Kašalj	6	20
Respiratorna insuficijencija	4	13,33
Iridociklitis	1	3,33

Gotovo svi bolesnici su imali povišenu tjelesnu temperaturu. Najveći broj, njih 80%, imao je vrućicu preko 39°C.

Četiri bolesnika (13,5%) su imala snižen krvni tlak (ispod 90/60 mmHg).

Kod 9 bolesnika (30%), leptospiroza se manifestirala u svom najtežem obliku tzv. Weilovoj bolesti (Slika 7.).



**Slika 7.** Učestalost Weilove bolesti u bolesnika s leptospirozom (N=30)

Tablica 4. prikazuje laboratorijske nalaze u bolesnika s leptospirozom.

Čak 76% bolesnika imalo je leukocitozu s neutrofilijom. Anemija i trombocitopenija je utvrđena u 80%, a lezija bubrežne funkcije u 80% bolesnika. Povišenje jetrenih enzima registrirano je u 84% bolesnika s leptospirozom, i uglavnom je bilo povezano s povišenim vrijednostima bilirubina (64%).

**Tablica 4.** Laboratorijski nalazi u bolesnika s leptospirozom (N=30)

<b>Laboratorijski nalazi</b>	<b>Broj</b>	<b>Postotak</b>
Sedimentacija (>24 mm/h)	29	96
Leukocitoza (L >10 x 10 <sup>9</sup> )	22	76
Anemija <sup>1</sup>	24	80
Trombocitopenija (T <100 x 10 <sup>9</sup> )	24	80
Vrijednosti kreatinina (>124 μmol/L)	25	84
Vrijednosti AST-a <sup>2</sup> (>38 U/L)	25	84
Vrijednosti ALT-a <sup>3</sup> (>48 U/L)	26	88
Vrijednosti GGT-a <sup>4</sup> (>55 U/L)	25	84
Vrijednosti LDH-a <sup>5</sup> (>241 U/L)	20	68
Vrijednosti CK <sup>6</sup> (>172 U/L)	20	68
Vrijednosti bilirubina (>22.2 μmol/L)	19	64
Vrijednosti CRP <sup>7</sup> (>5 mg/L)	27	92
Vrijednosti Natrij (<137 mmol/L)	19	64
Vrijednosti Kalij (<3.8 mmol/L)	18	60
Vrijednosti Klor (<95 mmol/L)	19	64

<sup>1</sup> Vrijednosti Hgb 10% ispod najniže normale vrijednosti s obzirom na dob i spol.

<sup>2</sup> Aspartat aminotransferaza

<sup>3</sup> Alanin aminotransferaza

<sup>4</sup> Gama glutamiltransferaza

<sup>5</sup> Laktat dehidrogenaza

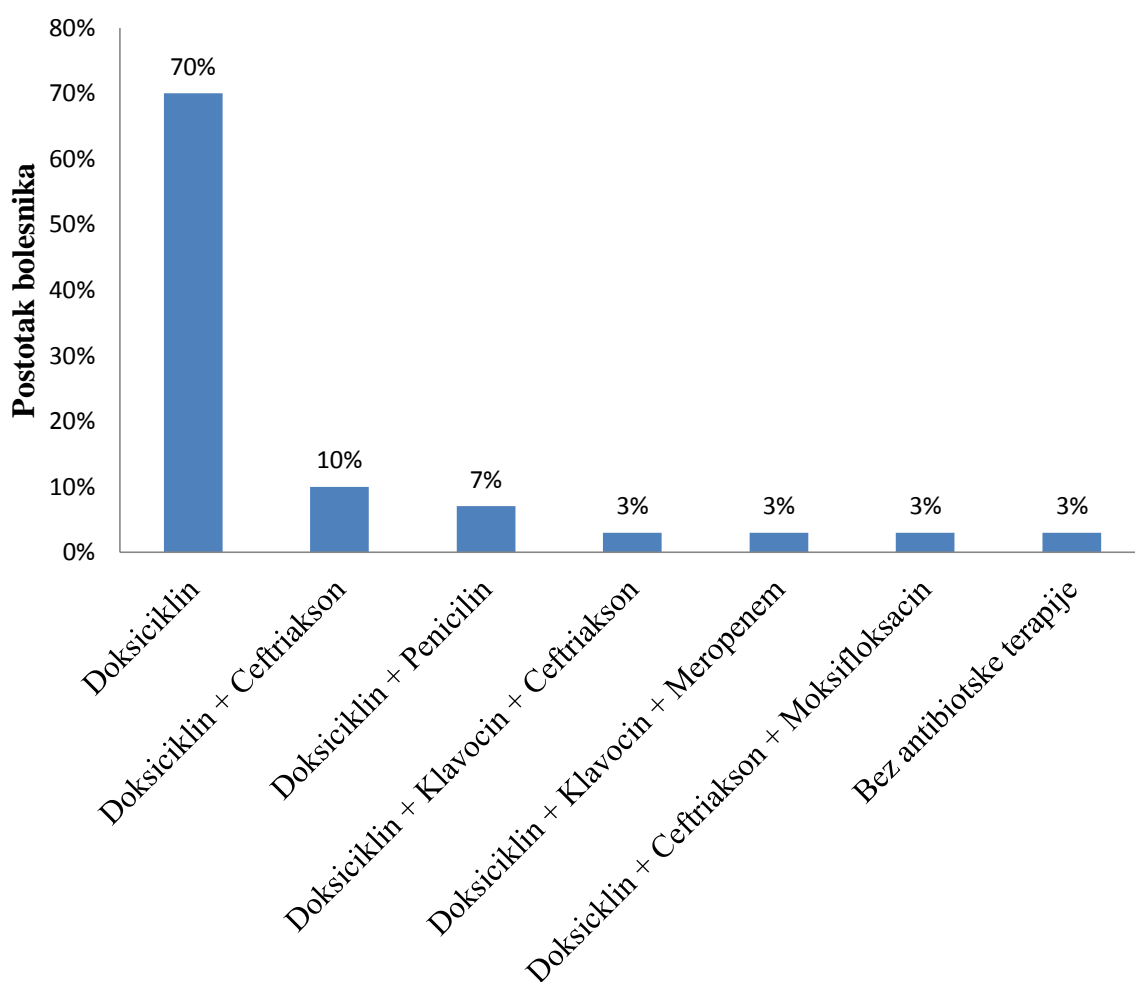
<sup>6</sup> Kreatin kinaza

<sup>7</sup> C-reaktivni protein

Od ukupno 30 bolesnika s leptospirozom, 29 je primalo antibiotsku terapiju. Svih 29 je primalo doksiciklin, i to 21 (70%) primarno samo doksiciklin, a ostali su uz doksiciklin primali još jedan ili dva antibiotika (Slika 8.).

Antibiotska terapija u prosjeku je uvedena šesti dan bolesti, najranije treći, a najkasnije jedanaesti dan bolesti.

Antibiotska terapija doksiciklinom prosječno je trajala 10,7 dana. Prosjek ukupne antibiotske terapije je 12 dana.



**Slika 8.** Raspodjela pacijenata prema antibiotskom liječenju (N=29)

Od ostale terapije svi su primali infuzije kristaloidnih otopina, a velika većina i analgoantipiretike (76,7%), gastroprotektivne lijekove (40%), te kortikosteroide (30%).

Na dijalizi je završilo 5 (16,7%) bolesnika.

U jedinici intenzivnog liječenja KBC Split liječeno je 3 bolesnika, a smrtno je stradao jedan bolesnik. Svi ostali su u poboljšanom stanju ili izliječeni napustili bolničko liječenje.



U retrospektivnom istraživanju prikazane su kliničke i epidemiološke značajke 30 bolesnika s leptospirozom koji su liječeni u Klinici za infektologiju KBC Split kroz šesnaestogodišnje razdoblje.

Incidencija leptospiroze u Hrvatskoj iznosi 1,73/100 000 stanovnika godišnje, u prosjeku se registrira i 1 smrtni slučaj godišnje, što je nešto iznad prosjeka kojeg druge studije navode za područja s umjerenom klimom (4,41).

Najviše je pacijenata bilo je u dobnoj skupini od 30 do 50 godina, što odgovara podacima iz literature (2,20,45). Najmlađi bolesnik imao je 16, a najstariji 76 godina.

Omjer muškaraca i žena liječenih od leptospiroze bio je 4:1 što odgovara omjeru i u drugim dijelovima Hrvatske (2). U pojedinim stranim studijama o leptospirozi omjer muškaraca i žena bio je 9:1 (45,46). Tijekom promatranog razdoblja od 16 godina nije zabilježena niti jedna epidemija leptospiroze.

Povećan broj oboljelih od leptospiroze u Hrvatskoj je zabilježen 2013. i 2014. godine zbog klimatskih uvjeta povoljnih za razvoj leptospira (kiša i poplave) i povećanjem razmnožavanja glodavaca (33). Takve promjene nisu zabilježene u Splitsko-dalmatinskoj županiji jer u tom području nije bilo niti poplava, niti obilnih kiša.

Leptospiroza se najčešće pojavljuje u županijama u unutrašnjosti Hrvatske, dok je u priobalnim županijama rijetka uz iznimku Dubrovačko-neretvanske županije. Dubrovačko-neretvanska županija je na petom, a Splitsko-dalmatinska županija tek na 13. mjestu, po učestalosti leptospiroze u Hrvatskoj. Od 30 bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split, 57% je bilo iz Splitsko-dalmatinske županije, a 40% iz Dubrovačko-neretvanske županije (20). Treba naglasiti da se dio bolesnika s leptospirozom iz Dubrovačko-neretvanska županije liječio i u Općoj bolnici u Dubrovniku.

Najviše oboljelih zabilježeno je u ljeto i ranu jesen, što odgovara sezonskom pojavljivanju zabilježenom u drugim studijama, s tim da je najviše bolesnika zabilježeno u listopadu (2,12,20).



Bolesnici iz Splitsko-dalmatinske županije najčešće su se javljali u Kliniku za infektologiju u Splitu u ljetnim mjesecima (srpanj, kolovoz i rujan), dok su bolesnici iz Dubrovačko-neretvanske županije uglavnom oboljevali u listopadu. Istraživanje provedeno u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu od 1997.-2004. također pokazuje vrlo sličnu sezonsku raspodjelu. Naime i tu je leptospiroza najčešće registrirana u srpnju, kolovozu, rujnu i listopadu (2).

Leptospiroza se prezentira u različitim kliničkim oblicima, od vrlo blagog febrilnog stanja do fulminantne bolesti opasne po život. Navodi se da 90% bolesnika ima blažu anikteričnu formu bolesti, dok se žutica pojavljuje u 5-10% bolesnika (5). U Splitsko-dalmatinskoj županiji žutica se pojavljuje kod 57% bolesnika. Neke druge studije pokazuju raspon pojavljivanja žutice 16-93 %. U našem radu najčešći opći infektivni simptomi bili su vrućica (97%), mialgije (93%), glavobolja (40%), što je u skladu s drugim radovima u kojima su kao najčešći simptomi navedeni vrućica (98%), mialgije (40-100%), glavobolja (70-98%). Kao specifični znak leptospiroze hiperemija konjunktiva u našem istraživanju pojavljivala se kod 43% pacijenata, što je također u skladu s drugim radovima gdje je hiperemija konjunktiva zabilježena u 42-99% slučajeva (12, 47).

Među kliničkim manifestacijama dominirali su simptomi i znakovi zahvaćenosti jetre i bubrega. Hepatomegaliju je imalo 53% bolesnika, preko 84% bolesnika je imalo povišene vrijednosti jetrenih enzima, a povišen bilirubin je imalo 64% bolesnika. Patološki nalaz uree registriran je u 72% oboljelih, povišene vrijednosti kreatinina u 84%. Drugi radovi navode da kliničkim manifestacijama dominiraju oštećenja jetre (37%), lezije bubrega (10%), serozni meningitis (8,9%), a nešto rjeđe gastroenteritis (4,2%), osip (3,7%) (2). U ovom radu meningitis je imao samo 1 bolesnik, a osip 2 bolesnika. Gastrointestinalni simptomi su bili češći, povraćanje je imalo 57% bolesnika, a abdominalnu bol i proljev 40%. U drugim istraživanjima se povraćanje opisuje u 30-70%, abdominalna bol kod 25-43%, a proljev kod 11-30% bolesnika. Respiratorna insuficijencija je nastupila u 13,3% bolesnika, što je neznatno manje od podatka pronađenog u istraživanju leptospiroze u Brazilu u kojoj je zabilježeno 15% slučajeva respiratorne insuficijencije (49). Druga studija iz SAD-a navodi niži postotak respiratorne insuficijencije (5%) zabilježene u bolesnika s leptospirozom (50).

Trombocitopenija je u ovom radu bila prisutna u 80% bolesnika, dok je u američkoj studiji registrirana tek u 18,7% bolesnika (50).

Od 30 bolesnika, njih 9 (30%) imalo je tešku formu bolesti, Weilovu bolest, što je nešto više od postotka u studiji Rodriguez-Vidigala u kojoj se navodi podatak od 15% slučajeva Weilove bolesti (51).

Jedini podatak o duljini hospitalizacije pronađen je u jednoj brazilskoj studiji iz 1999. i ona navodi prosječno trajanje hospitalizacije 9,9 dana (49). U našem radu hospitalizacija je prosječno trajala 14,58 dana.

U terapiji leptospiroze upotrijebljeni su svi standardi suvremenog liječenja kao što su: rano prepoznavanje bolesti, hitni početak terapijskih postupaka, rano prepoznavanje komplikacija, aktivno traganje za uzročnikom bez odgađanja empirijske antibiotske terapije, te hitni premještaj u jedinicu intenzivnog liječenja ukoliko postoji potreba za intenzivnim liječenjem.

Od antibiotske terapije u svih bolesnika korišteni su tetraciklini, odnosno doksiciklin. Doksiciklin je lijek izbora za blaže oblike leptospiroze. Uz doksiciklin 7% bolesnika je dobivalo i penicilin koji je lijek izbora za teže oblike leptospiroze, a 10% bolesnika je uz doksiciklin dobivalo i ceftriakson koji je druga linija antibiotika za teže oblike leptospiroze (44).

Prosječno trajanje antibiotskog liječenja doksiciklinom iznosilo je 10,7 dana, što je 3,7 dana dulje od trajanja terapije koja se spominje u literaturi (7 dana) (9,44).

Od ostalih terapijskih mjera u 5 (16,7%) bolesnika primijenjena je dijaliza, što je slično i rezultatima drugih autora u svijetu (49).

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Od 1. siječnja 2000. godine do 31. prosinca 2015. godine, u Klinici za infektologiju KBC Split liječeno je 30 osoba oboljelih od leptospiroze.
2. Od 30 bolesnika 24 (80%) su bili muškarci, a 6 (20%) žene, što daje omjer muškaraca i žena 4:1.
3. Najviše bolesnika (47%) bilo je u dobi od 30 do 50 godina. Prosječna dob bolesnika bila je 44,8 godina. Najstarija osoba imala je 76, a najmlađa 16 godina.
4. Najveći broj oboljelih bio je iz Splitsko-dalmatinske županije, i to 57%. Iz Dubrovačko-neretvanske županije bilo je 40% oboljelih, a 1 bolesnik je bio iz Slovenije.
5. Najviše oboljelih registrirano je u listopadu (20%).
6. Bolesnici s leptospirozom iz Splitsko-dalmatinske županije češće su obolijevali u srpnju, kolovozu i rujnu, a oni iz Dubrovačko-neretvanske županije najčešće su obolijevali u listopadu.
7. Hospitalizacija je prosječno trajala 14,6 dana.
8. Prosječna hospitalizacija u slučaju Weilove bolesti je duža i iznosila je 22 dana.
9. U doticaju s vodama tekućicama bilo je 57% bolesnika, od toga 40% je bio kontakt s vodama Neretve.
10. Bolest se najčešće prezentirala s vrućicom, koja je u više od 80% bolesnika bila  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ . Mialgije je imalo 73% bolesnika, s izraženijim mialgijama potkoljenica u 53% slučajeva. Jetra je bila najčešće zahvaćeni organ na što su ukazivali povišeni jetreni enzimi u preko 84% slučajeva, te povišen bilirubin u 64% bolesnika. Hiperemiju konjunktiva imalo je 43% oboljelih. Komplikacija leptospiroze, postleptospirozni iridociklitis, se javio samo kod jednog bolesnika.
11. Weilovu bolest je imalo 30% bolesnika.
12. Najčešće korišteni antibiotik bio je doksiciklin (97%), a prosječno trajanje terapije je 10,7 dana.
13. Pet bolesnika je liječeno i dijalizom.
14. Tri bolesnika su liječena i u Jedinici intenzivnog liječenja KBC Split, a jedan bolesnik je smrtno stradao.

## **7. LITERATURA**

1. Cvetnić Ž. Infekcije vrstom *Leptospira interrogans*. U: Perković VH, ur. Bakterijske i gljivične zoonoze. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 119-129.
2. Balen Topić M, Beus A. Leptospiroza: naznake promjene kliničke slike u Hrvatskoj. *Croat J Infect*. 2005;25(4):143–9.
3. Ropac D. Zoonoze (zoonoses). U: Ropac D. ur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. str. 321-326.
4. Turk N. Leptospiroza – zaboravljena bolest prirodnih žarišta. U: Željko Cvetnić, ur. Zbornik radova, Znanstveno-stručni simpozij Klasične bakterijske i parazitske zoonoze - Što nas očekuje?; 2015 Oct 22; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski veterinarski institut; 2015. str. 31-33.
5. Maretić T. Spirohete: *Leptospira* species. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil International; 2006.
6. Vraneš J. Spirohete: *Leptospira*. U: Kalenić S, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd. Zagreb: Merkur A.B.C.; 2005. str. 336-342.
7. Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 2010;140(3-4):287–96.
8. Špičić S, Vujnović A, Račić I, Zdelar-Tuk M, Duvnjak S, Lohman-Janković I, i sur. Leptospiroza ovnova i jarčeva u Hrvatskoj. *Vet stanica*. 2013;44(1):11–7.
9. Levett PN, Haake DA. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65–97.
10. Southwick FS. Emerging bacterial infections: Leptospirosis. U: Shanahan J, Brown RY, ur. Infectious Diseases: A clinical short course. 3rd ed. Gainesville: McGraw-Hill Education; 2014. str. 337-340.
11. Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–15.
12. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol*. 2001;14(2):296–326.
13. Monahan AM, Miller IS, Nally JE. Leptospirosis: risks during recreational activities. *J Appl Microbiol*. 2009;107(3):707–16.
14. Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AXTO, i sur. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the *Leptospira* Agent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):1–9.

15. WHO. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. WHO Libr. 2003;45(5):1–109.
16. Wynwood SJ, Graham GC, Weier SL, Collet TA, McKay DB, Craig SB. Leptospirosis from water sources. *Pathog Glob Health*. 2014;108(7):334–8.
17. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, i sur. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1593–9.
18. Guerra MA. Leptospirosis: Public health perspectives. *Biologicals*. 2013;41(5):295–7.
19. Steneroden KK, Hill AE, Salman MD. A needs-assessment and demographic survey of infection-control and disease awareness in western US animal shelters. *Prev Vet Med*. 2011;98(1):52–7.
20. Dželalija B, Medić A, Pem Novosel I, Sablić S. Zoonoze u Republici Hrvatskoj. *Croat J Infect*. 2015;35(2-3):45–51.
21. Natarajaseenivasan K, Boopalan M, Selvanayagi K, Suresh SR, Ratnam S. Leptospirosis among rice mill workers of Salem, South India. *Jpn J Infect Dis*. 2002;55(5):170–3.
22. Karesh WB, Cook RA, Bennett EL, Newcomb J. Wildlife trade and global disease emergence. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1000–2.
23. Arguin PM, Marano N, Freedman DO. Globally mobile populations and the spread of emerging pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1713–4.
24. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, Bettinger J, Bajani M, Bragg S, i sur. Leptospirosis in “Eco-Challenge” Athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2000;9(6):702–7.
25. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: Fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(10):631–8.
26. Bandara M, Ananda M, Wickramage K, Berger E, Agampodi S. Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Global Health*. 2014;10(61):1–9.
27. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. *PLoS One*. 2013;8(4):1–13.
28. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santana FS, Mohr S, Melendez AXTO, i sur. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):11–8.
29. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, Kaslow DC. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med*. 1996; 125:794–8.

30. Vado-Solís I, Cárdenas-Marrufo MF, Jiménez-Delgadillo B, Alzina-López A, Laviada-Molina H, Suarez-Solís V, i sur. Clinical-epidemiological study of leptospirosis in humans and reservoirs in Yucatán, México. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44(6):335–40.
31. Ahmed A, Grobusch MP, Klatser PR, Hartskeerl RA. Molecular Approaches in the Detection and Characterization of *Leptospira*. *J Bacteriol Parasitol*. 2012;03(02):1–12.
32. Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group (LERG) [Internet]. [Place unknown]: WHO; 2010 Jul [citirano 2016 May 25]. Dostupno na: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/index2.html>
33. Prukner-Radovčić E, Pem-Novosel I, Lohman-Janković I, Špičić S, Hengl B, Kiš T, i sur. Značajne zoonoze u RH: Leptospiroza / Leptospirosis. U: Hengl B, ur. Godišnje izvješće o zoonozama u Hrvatskoj za 2014. godinu. Osijek: Hrvatska agencija za hranu; 2016. str. 21.
34. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, i sur. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–19.
35. Sarkar J, Chopra A, Katageri B, Raj H, Goel A. Leptospirosis: A re-emerging infection. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(6):500–2.
36. Wagenaar JFP, Goris MGA, Partiningrum DL, Isbandrio B, Hartskeerl RA, Brandjes DPM, i sur. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. *Trop Med Int Heal*. 2010;15(2):152–9.
37. Wysocki J, Liu Y, Shores N. Leptospirosis with acute liver injury. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014;27(3):257–8.
38. Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal involvement in leptospirosis - new insights into pathophysiology and treatment. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(3):248–52.
39. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CRR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(1):142–8.
40. Ellis WA. Leptospirosis. U: OIE, ur. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals* 2015. 7th ed. Paris: World Organisation for Animal Health; 2015. str. 209–23.
41. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: A challenge. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(4):245–52.



42. Yaakob Y, Rodrigues KF, John DV. Leptospirosis: recent incidents and available diagnostics – a review. *Med J Malaysia*. 2015;70(6):351–5.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:1-55.
44. Gompf SG. Leptospirosis [Internet]. Medscape. 2016 [obnovljeno 2016 Feb 22; citirano 2016 May 25]. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/220563>
45. Londeree WA. Leptospirosis: The Microscopic Danger in Paradise. *Hawai'i J Med Public Heal*. 2014;73(2):21–3.
46. Forbes AE, Zochowski WJ, Dubrey SW, Sivaprakasam V. Leptospirosis and weil's disease in the UK. *Q J Med*. 2012;105(12):1151–62.
47. Van Samkar A, Van De Beek D, Stijnis C, Goris M, Brouwer MC. Suspected leptospiral meningitis in adults: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med*. 73(10):464–70.
48. Ghasemian R, Shokri M, Makhloogh A, Suraki-Azad MA. The course and outcome of renal failure due to human leptospirosis referred to a hospital in North of Iran: A follow-up study. *Casp J Intern*. 2016;7(1):7–12.
49. Ko AI, Galvão Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet*. 1999;354(9181):820–5.
50. States U, Traxler RM, Callinan LS, Holman RC, Steiner C, Guerra MA. Leptospirosis-Associated Hospitalizations, United States, 1998–2009. *Emerg Infect Dis*. 2015;20(8):1273–9.
51. Rodriguez-Vidigal F, Vera-Tomé A, Nogales-Muñoz N, Muñoz-García-Borrueal M, Muñoz-Sanz A. Leptospirosis in South-western Spain. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2014;214(5):106-10.

## **8. SAŽETAK**

## **Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada bio je prikazati kliničke i epidemiološke značajke leptospiroze u Splitsko-dalmatinskoj županiji i na taj način proširiti postojeće znanje o ovoj bolesti koja je rijetka na tom području.

## **Ispitanici i metode**

U ovoj retrospektivnoj studiji prikazano je 30 bolesnika liječenih od leptospiroze u Klinici za infektologiju KBC Split kroz šesnaestogodišnje razdoblje, od 1. siječnja 2000. godine do 31. prosinca 2015. godine. Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je uvidom u povijesti bolesti i otpusna pisma bolesnika.

## **Rezultati**

Od 30 bolesnika 80% su bili muškarci, a 20% žene. Najviše bolesnika (47%) bilo je u dobi od 30 do 50 godina. Najviše oboljelih registrirano je u listopadu. Najviše bolesnika bilo je iz Splitsko-dalmatinske županije (57%), i oni su uglavnom obolijevali u ljetnim mjesecima. Hospitalizacija je prosječno trajala 14,6 dana. Najčešće zabilježeni simptomi su vrućica (preko 80% slučajeva  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), mialgije (posebno mialgije potkoljenica), ikterus, hepatomegalija i hiperemija konjunktiva. Oštećenje jetre i bubrega je utvrđeno u preko 80% bolesnika. Uz to, anemiju i trombocitopeniju imalo je 80% bolesnika. Komplikacija leptospiroze, postleptospirozni iridociklitis, zabilježena je u samo jednog bolesnika. Weilovu bolest je imalo 30% bolesnika. Najčešće korišteni antibiotik bio je doksiciklin (97%), a prosječno trajanje antibiotske terapije iznosilo je 10,7 dana. Pet bolesnika (17%) bilo je na dijalizi. Tri pacijenta su liječena na Jedinici intenzivnog liječenja KBC Split, a smrtno je stradao jedan bolesnik.

## **Zaključak**

Rezultati kliničko-epidemiološkog istraživanja o leptospirozi provedenog u Splitsko-dalmatinskoj županiji kroz šesnaestogodišnje razdoblje su vrlo slični rezultatima kliničko-epidemioloških ispitivanja provedenim u drugim dijelovima Hrvatske i svijeta.

## **9. SUMMARY**

## **Diploma Thesis Title**

Clinical and epidemiological characteristics of leptospirosis in Split-Dalmatia County

## **Objectives**

The objective of this study was to show the clinical and epidemiological characteristics of leptospirosis in Split-Dalmatia County and thus expand the existing knowledge about this disease, which is rare in this area.

## **Patients and Methods**

In this retrospective study we present 30 patients treated for leptospirosis in the Clinical Department for Infectious Diseases of the Clinical Hospital Centre Split over a period of sixteen years, ie from 1 January 2000 to 31 December 2015. The sample needed for the implementation of our research was obtained by examining medical history and patient discharge summary.

## **Results**

Of the 30 patients, 80% were men and 20% women. Most patients (47%) were in the range of 30-50 years. Most patients were admitted in October. Most of the patients came from Split-Dalmatia County (57%), and they were mostly infected in the summer months. Hospitalization has averagely lasted 14.58 days. The most commonly reported symptoms included fever (over 80% of cases  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), myalgia (especially lower leg myalgia), jaundice, hepatomegaly and ocular conjunctiva. Liver and kidney damage is found in over 80% of patients. Additionally, anemia and thrombocytopenia were detected in 80% of patients. One patient had a complication of leptospirosis, postleptospirotic iridocyclitis. 30% of patients had Weil's disease. The most commonly used antibiotic was doxycycline in 97% of patients, and the average duration of antibiotic therapy was 10.7 days. In addition to primary therapy 5 patients (17%) were on dialysis. Three patients had to be transferred to the intensive care unit KBC Split. One case ended in the death of the patient.

## **Conclusion**

The results of clinical and epidemiological research on leptospirosis conducted in Split-Dalmatia County through a sixteen-year period are very similar to the results of clinical and epidemiological investigations carried out in other parts of Croatia and the world.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Anamarija Mimica

**Datum i mjesto rođenja:** 6. kolovoza 1991. Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Put vrila 1, 21310 Omiš

**Telefon:** 0989508477

**E-adresa:** anamarija.mimica@gmail.com

**Školovanje:**

1998. – 2006. Osnovna škola „Josip Pupačić“ Omiš

2006. – 2010. Opća gimnazija „Jure Kaštelan“ Omiš

2010. – 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**Strani jezici:**

-engleski

-njemački





## ANKETNI LISTIĆ ZA LEPTOSPIROZU

### OPĆI PODATCI:

- Ime i prezime bolesnika: Spol: M   Ž
- Godina rođenja:
- Mjesto stanovanja:
- Zanimanje:
  
- Vrijeme proteklo od početka bolesti do pružanja stručne medicinske pomoći u ambulanti ili bolnici:
- Preegzistentna bolest:
- Datum hospitalizacije:
- Trajanje hospitalizacije:

### EPIDEMIOLOŠKI PODATCI:

- Kontakt sa životinjama:   NE   DA
- Boravak izvan mjesta stanovanja:   NE   DA (gdje i kad)
- Je li netko u okolini bolestan sa sličnim simptomima:   NE   DA

### KLINIČKI PODATCI:

- Početak naglo:   NE   DA
- Vrućica:   NE   DA   , kolika:
- Zimica:   NE   DA
- Tresavica:   NE   DA
- Mialgije:   NE   DA
- Mialgije mišića potkoljenica:   NE   DA
- Glavobolja:   NE   DA
- Blijeda koža i sluznice:   NE   DA
- Krvni tlak:
- Puls:

- Stanje svijesti:
  - 1) uredno
  - 2) somnolencija
  - 3) sopor
  - 4) koma
  
- Limfadenopatija: NE DA
- Hepatomegalija: NE DA
- Splenomegalija: NE DA
- Hiperemija konjunktiva: NE DA
- Meningealni znakovi: NE DA
  
- Abdominalna bol: NE DA
- Povraćanje: NE DA
- Proljevanje: NE DA
  
- Oligurija: NE DA
- Anurija: NE DA
  
- Osip: NE DA , kakav?
- Ikterus: NE DA
- Hemoragije: NE DA
  
- Grlobolja: NE DA
- Kašalj: NE DA
- Iskašljaj: NE DA , kakav?
- Respiratorna insuficijencija: NE DA
  
- OSTALO:

LABORATORIJSKI PODATCI

SE eritrocita			
L			
DKS			
E			
Hgb			
Htc			
T			
urea			
kreatinin			
glukoza			
AST			
ALT			
GGT			
LDH			
CPK			
bilirubin			
PV			
CRP			
natrij			
kalij			

LUMBALNA PUNKCIJA: NE DA

NALAZ U LIKVORU:

SEROLOŠKE PRETRAGE: NE DA

SEROLOŠKI TIP:

ANTIBIOGRAM: NE DA

rezistencija:

osjetljivost:

## TERAPIJA

### ANTIBIOTICI:

Koji?

Koliko dugo?

Kada je započeta antibiotska terapija od početka bolesti?

### OSTALO:

ISHOD: poboljšanje

izlječenje

smrt