

# Obilježja oboljelih od virusa humane imunodeficijencije (HIV) koji su kratkotrajno liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split

---

**Bakrač, Karla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:257122>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Bakrač**

**OBILJEŽJA OBOLJELIH OD VIRUSA HUMANE  
IMUNODEFICIJENCIJE (HIV) KOJI SU KRATKOTRAJNO  
LIJEČENI U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentor: doc. dr. sc. Dragan Ledina**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija HIV-a u Hrvatskoj i svijetu.....	4
1.2. Patogeneza HIV infekcije.....	6
1.3. Kliničke manifestacije HIV infekcije i AIDS-a .....	8
1.4. Klasifikacija HIV infekcije.....	9
1.5. Laboratorijska dijagnostika HIV infekcije .....	10
1.6. Liječenje i praćenje HIV pozitivnih bolesnika .....	12
1.7. Profilaksa oportunističkih infekcija.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	16
3. MATERIJALI I METODE .....	18
3.1. Prikupljanje podataka .....	19
3.2. Obrada podataka.....	19
4. REZULTATI.....	20
4.1. Epidemiološka obilježja .....	21
4.2. Simptomi i znakovi .....	21
4.3. Laboratorijski parametri i mikrobiološke kulture.....	23
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. POPIS LITERATURE .....	33
8. SAŽETAK.....	37
9. SUMMARY .....	39
10. ŽIVOTOPIS .....	41

## **1. UVOD**

Virus humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus, HIV) pripada skupini RNA virusa i uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (engl. acquired immunodeficiency syndrome, AIDS). Vremensko razdoblje od trenutka infekcije do pojave sindroma stečene imunodeficijencije varijabilno je i tijekom prethodnih desetljeća nazivano je periodom latencije. Danas je poznato da virus nije latentan već da se aktivno umnaža od samih početaka infekcije. Također je poznato da mehanizmi izbjegavanja imunološkog odgovora nisu vezani isključivo uz latenciju u limfocitima T kao što se prethodno pretpostavljalo, već da virus stječe brojne mutacije kojima izbjegava prepoznavanje i uništenje. Za oštećenje funkcije imunološkog sustava i pojavu bolesti potrebno je više godina a u nekim slučajevima i desetljeća. Očito je dakle da HIV nije sinonim za AIDS, te da pojedinac može biti HIV pozitivan bez ikakvih kliničkih simptoma i znakova. Upravo zbog toga potrebno je informiranje i educiranje populacije te pravovremeno testiranje kako bi se bolest na vrijeme otkrila (1,2).

Povijesni put HIV-a započinje na području Afrike, točnije na području koje pripada Republici Kongo. Kako današnje znanstvene teorije objašnjavaju, HIV ima brojne podudarnosti sa SIV-om (od engl. simion immunodeficiency virus) koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije kod čimpanze. Bliski kontakt populacije tog područja s čimpanzama doveo je do prelaska virusa na ljude i mutacije u oblike HIV-a kakve nalazimo danas. Uz pomoć molekularnih metoda analize RNA danas razlikujemo dva tipa virusa, HIV 1 i HIV 2, te više pod grupa. Virus tipa 1 grupe M najznačajniji je za nastanak globalne pandemije i dokazan je kao uzročnik u gotovo svim zemljama svijeta. Točan trenutak u kojem je bolest poprimila pandemijske razmjere nije definiran, ali od otkrića virusa 1981. godine u skupini homoseksualnih muškaraca u Sjedinjenim Američkim Državama broj zaraženih eksponencijalno raste. Odgovor svjetskog centra za kontrolu bolesti (Center for Disease Control and Prevention, CDC) na pojavu oportunističkih infekcija i znakova popuštanja imunološkog sustava stigao je već same 1981. godine kada se aktivno počela istraživati bolest. Naziv AIDS upotrebljen je po prvi put u rujnu 1982. godine u izvještaju koji je dao prvi opis kliničke slike. U tijeku te iste godine otkriveno je da se virus može prenositi krvnim pripravcima, transfuzijom, dojenjem te perinatalno s majke na dijete što je izazvalo opću paniku u javnosti SAD-a, ali i cijeloga svijeta. 1983. godine CDC je uspješno identificirao sve putove prijenosa i dokazao da prijenos putem svakodnevnog kontakta nije moguć. Rezultati tih inicijalnih istraživanja potvrđeni su dodatnim istraživanjima i do danas nisu opovrgnuti (3,4,5).

Iako je bolest otkrivena 1981. godine, tek 1985. godine uspješno je dokazana infekcija HIV-om kod pacijenta s kliničkom slikom AIDS-a. Uz ta nova saznanja pojavila se potreba za strožim testiranjem krvnih pripravaka, novim smjericama za zdravstvene djelatnike pri kontaktu sa tjelesnim tekućinama pacijenata, nadzorom nad ovisnicima o intravenskim drogama, programima edukacije, testiranja i prevencije daljnjeg širenja bolesti. Iako su nova saznanja dovela do poboljšanja sigurnosti i kvalitete zdravstvene skrbi, dovela su i do stigmatizacija homoseksualaca, ovisnika, prostitutki i drugih marginaliziranih skupina društva. Kako bi se ograničilo širenje netočnih informacija i smanjio strah opće populacije, 1988. godine informativni letci poslani su građanima diljem SAD-a. Takvu praksu preuzele su Europske i svjetske zemlje, čime su poduzeti prvi koraci formiranja javnog mnijenja o HIV-u. Zajedno s prvim otkrićima o HIV-u i AIDS-u započeta je i kampanja zbrinjavanja najvećeg svjetskog žarišta infekcije – subsaharske Afrike. Projekt AIDS osnovan je 1984. godine a za ciljeve je imao identificiranje žarišnih područja, poboljšanja dostupnosti zdravstvene skrbi u njima i pokušaja ograničavanja daljnjeg širenja infekcije (3,5,6,7).

Prvi uspješni rezultati liječenja objavljeni su 1987. godine kada je dokazan inhibitorni učinak azidotimidina (zidovudina) na replikaciju virusa HIV-a. Zidovudin je time postao prvi nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze na tržištu i u tom trenutku jedina moguća nada za pacijente zaražene HIV-om. Lijek je vrlo brzo odobren od strane Američke administracije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA), a i drugih medicinskih institucija cijelog svijeta. Iako učinkovit, lijek je imao brojne nuspojave i visoke stope rezistencije nakon inicijalnog terapijskog učinka. Stoga je vrlo brzo jednostruka terapija zidovudinom zamijenjena dvostrukom terapijom zidovudinom i zalcitabinom. Tijekom 1995. i 1996. godine dvostruka i trostruka kombinirana terapija postale su standard liječenja HIV infekcije, te do danas čine osnovu visoko učinkovite antiretrovirusne terapije (engl. highly active antiretroviral therapy, HAART). Uz otkriće i primjenu HAART-a naglašava se i važnost profilaktičkog liječenja i zbrinjavanja opasnih oportunističkih infekcija, te se formira cjelovit model liječenja HIV pozitivnih bolesnika. Nakon otkrića nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze otkrivene su brojne skupine lijekova koje inhibiraju učinak HIV-a na ljudskim stanicama odgađajući i sprječavajući pojavu AIDS-a. Danas je dostupno više od 30 različitih antiretrovirusnih lijekova i stope uspješnosti liječenja u stalnom su porastu (9).

## 1.1. Epidemiologija HIV-a u Hrvatskoj i svijetu

Globalni statistički podatci UNAIDS za 2018. godinu procjenjuju da 37,9 milijuna ljudi živi s HIV-om od kojih je više od 25 milijuna ljudi locirano na području Subsaharske Afrike. Azija je drugi kontinent po učestalosti s najvišim stopama oboljelih od HIV-a u Kini i Indiji, a nakon Azije slijede zemlje zapadne Europe, Australija i Sjeverna Amerika, te zemlje latinske Amerike i Karibi. Među nabrojanim zemljama postoje razlike ne samo u stopama učestalosti HIV infekcije, već i u putovima prijenosa bolesti, dostupnosti liječenja i broju smrtnih ishoda. Dok su glavni putovi prijenosa u zapadnom svijetu homoseksualni odnosi među muškarcima, heteroseksualni spolni odnosi, prostitucija i intravensko apliciranje droga, u Aziji i Africi su to heteroseksualni spolni odnosi, prijenos s majke na dijete, te prostitucija. Broj oboljelih od HIV-a u stalnom je porastu od 2000. godine u svim regijama svijeta, a uzrok tog porasta na sreću nije samo povećan prijenos bolesti. Povećanjem dostupnosti dijagnostike i antiretroviralne terapije postiže se smanjenje broja smrtnih ishoda, smanjenje prijenosa i pojave novih slučajeva bolesti i značajno povećanje broja ljudi koji žive s HIV-om (10,11).

Prema procjenama, između 2 i 3 milijuna ljudi na području Europe HIV je pozitivno. Statistički podatci za Europu iz izvještaja Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (ECDC) i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2019. godinu upućuju na porast u broju novodijagnosticiranih u svim zemljama Europske Unije. Zemlje centralne Europe, među kojima je Hrvatska, imale su stopu 3,3 na 100 000 stanovnika. Najveći broj novodijagnosticiranih slučajeva i udio u ukupnom broju oboljelih od HIV-a i AIDS-a u Europi imale su zemlje istočne Europe. Omjer zaraženih muškaraca i žena za sve zemlje Europske Unije bio je veći od 1, najveći u Sloveniji, Mađarskoj i Hrvatskoj. Dominantni put prijenosa bio je homoseksualni spolni odnos između muškaraca, dok je heteroseksualni spolni odnos bio na drugom mjestu, a intravensko apliciranje droga činilo je tek 5% putova prijenosa. Među novootkrivenim slučajevima zastupljene su sve dobne skupine, ponajviše dobna skupina 25-29 godina starosti. U vrijeme postavljanja dijagnoze više od 50% pacijenata imalo je CD4+ razine ispod  $350/\mu\text{m}^3$  (11,12).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo bilježi statističke podatke o zaraženima HIV-om od 1985. godine kada su se pojavili prvi slučajevi. Od tada pa do kraja 2019. godine zabilježene su ukupno 1723 osobe zaražene HIV-om, te 551 osoba oboljela od AIDS-a. Od ukupnog broja oboljelih 89% je muškaraca i 11% žena. Od 1. siječnja do 5. studenog 2019. godine zabilježeno je 70 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, a 17 ih je oboljelo od

AIDS-a. Najučestaliji put prijenosa bio je homoseksualni spolni odnos među muškarcima ili MSM (od engl. Men who have sex with men) (83% slučajeva), a heteroseksualni spolni odnos (14% slučajeva) i nepoznat način prijenosa (2.8%) činili su manji udio. Statistički podatci prethodnih godina vrlo su slični i održavaju broj novootkrivenih slučajeva na oko 100 u godini. Godišnja stopa novodijagnosticiranih slučajeva u Hrvatskoj iznosi 2,3 na 100 000 stanovnika, što svrstava Hrvatsku među zemlje niske učestalosti HIV infekcije i odgovora podacima ECDC izvještaja iz 2019. godine. Hrvatska je zemlja sa izrazito visokim omjerom zaraženih muškaraca i žena (oko 15:1) a najučestalija HIV pozitivna dobna skupina u Hrvatskoj je 30-39 godina. Od 2005. godine do 2014. godine zabilježen je porast u učestalosti HIV infekcija od 115% kao i promjene u najčešćim putovima prijenosa. Uzevši u obzir ekonomske, društvene i kulturološke karakteristike Hrvatske, očito je da se još uvijek mora raditi na nacionalnim programima edukacije, testiranja i prevencije kako bi se trenutačno niske stope HIV-a održale niskima i kako bi se spriječila stigmatizacija HIV pozitivnih pacijenata (12,13,14).

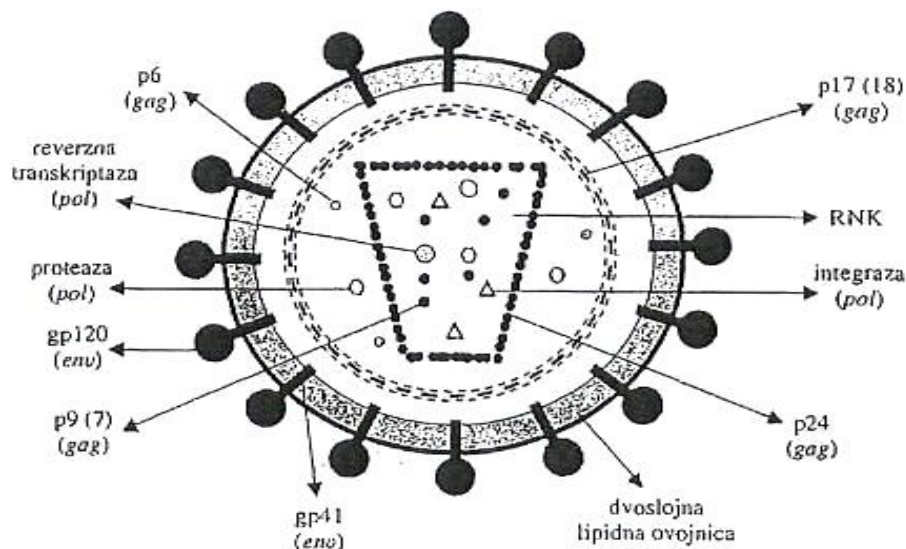
Virus HIV-a učinkovito se prenosi putem spolnih tekućina i krvi te putem dojenja dok je prijenos putem drugih tjelesnih tekućina gotovo nemoguć. Najrizičniji put prijenosa je primanje krvnih pripravaka koji sadržavaju virus i ta će metoda prijenosa gotovo sigurno zaraziti primatelja. Vjerojatnost da HIV pozitivna neliječena majka zarazi dijete kreće se oko 30%, a put prijenosa može biti transplacentarni, perinatalni i putem dojenja. Nakon ubodnog incidenta i kontakta sa krvi HIV pozitivnog pacijenta vjerojatnost zaraze je oko 0,3%. Spolni odnosi predstavljaju najčešći, ali ne i najrizičniji put prijenosa. Pri svakom heteroseksualnom spolnom odnosu postoji vjerojatnost od 0,01% do 1% za prijenos virusa kod serodiskordantnih parova. Analni spolni odnos nosi najveći rizik, a slijede ga vaginalni, te oralni spolni odnosi. Ukoliko bilo koji od spolnih partnera ima genitalnu infekciju to dokazano povećava vjerojatnost za prijenos virusa. Razlog je pronađen u privlačenju imunoloških čimbenika poput limfocita u same genitalne organe. Limfociti HIV pozitivnog pacijenta čine rezervoar virusa, dok limfociti seronegativnog partnera mogu biti izrazito podložni infekciji. Genitalne ulceracije dodatan su čimbenik koji povećava rizik infekcije na čak više od 10% jer predstavljaju direktan put kontaminacije krvi i tjelesnih prostora. Prijenos putem sline, znoja, fecesa, urina i drugih tjelesnih tekućina koje ne sadržavaju seropozitivnu krv ne predstavljaju nikakav rizik za infekciju. Svakodnevni kontakt sa HIV pozitivnom osobom ne predstavlja rizik za okolinu (2,15,16).



## 1.2. Patogeneza HIV infekcije

Virus humane imunodeficijencije RNA je virus koji pripada skupini Retroviridae i podgrupi Lentiviridae. Na temelju molekularne analize virusnog genoma danas razlikujemo dva tipa virusa – HIV 1 i HIV 2, te brojne grupe i podgrupe. Oba tipa virusa uzrokuju pojavu AIDS-a, ali virus tipa 2 praktički je endemičan za područje zapadne Afrike i uzrokuje sporije napredovanje bolesti nego tip 1. Za trenutačnu pandemiju najzaslužniji je HIV 1 grupa M, a grupe N, O i P manje su zastupljene. Razlog ovakve genetske raznolikosti pronađen je u mogućnosti virusne rekombinacije između virusa različitih grupa, ali i zbog izrazite genomske nestabilnosti samog virusa koji je sklon nastanku spontanijih mutacija pri kopiranju virusne RNA. Unatoč varijabilnosti genoma postoje jasno definirane kodirajuće regije *gag*, *pol* i *env* koje se mogu naći u svim grupama virusa. *Gag* regija kodira proteine kapside, *pol* regija enzime, a *env* regija proteine vanjske ovojnice. Izuzev tih strukturnih gena postoje i brojni regulatorni geni poput *tat* i *rev* regija koje su bitne za regulaciju virusne replikacije (17,18).

Sama virusna čestica veličine je oko 100 nm i građena je od tri sloja. Vanjska ovojnica građena je od lipidnog dvosloja u koji su ugrađene proteinske molekule gp 120 i gp 41 koje imaju važnu ulogu u procesu ulaska virusa u ciljne stanice. Proteinska kapsida građena je od proteina p24 i p17 i formira strukturu unutar koje se nalaze dvije molekule jednolančane RNA i pripadajući enzimi reverzne transkriptaze, RNaze H i integraze (17,18).



Slika 1 – oblik i građa virusne čestice. Prikazani su osnovni strukturni proteini i enzimi te geni koji ih kodiraju (19).

Infekciji podložne stanice su dendritičke stanice, makrofagi/monociti, CD4+ limfociti T i astrociti, a glavno mjesto patogenetskih zbivanja su limfni čvorovi i retikuloendotelno tkivo. Virus ulazi u ciljne stanice zahvaljujući interakcijama gp120 i gp41 s CD4 molekulama i kemokinskim receptorima (CCR5, CXCR4) na njihovim membranama. Vezivanje inducira niz konformacijskih promjena koje dovode do stapanja lipidnog dvosloja sa staničnom membranom i ulaska virusne kapside u stanicu. Nakon razgradnje kapside u endosomima, virusne čestice RNA otpuštaju se u citoplazmu gdje se zahvaljujući reverznoj transkriptazi pretvaraju u komplementarnu DNA (cDNA). RNaza H degradira virusnu RNA, a reverzna transkriptaza pretvara cDNA u dvolančanu molekulu DNA koja se uz pomoć integraze uklapa u stanični genom. Time je virusna DNA inkorporirana u nasumično odabrani gen te je uspostavljena perzistentna infekcija. Pri idućoj aktivaciji zaraženih stanica doći će do ponovnog umnažanja virusa, lize stanice i ispuštanja formiranih virusnih čestica koje su spremne inficirati druge stanice (2,17,18).

Od trenutka izlaganja do ugradnje virusa u genom domaćina potrebno je od 12 do 14 sati, a prve virusne čestice mogu se detektirati već nakon 24 sata od infekcije. Pri tome se aktiviraju stanični i humoralni odgovori imunološkog sustava koji uspijevaju ukloniti dio virusnih čestica. Zbog nedostatka korekcijske („proofreading“) aktivnosti reverzne transkriptaze može se očekivati visoka stopa mutacija i pojava kvazi-specijesa koje imunološki sustav ne prepoznaje i na koje ne može djelovati. Virus se najviše umnaža u aktiviranim CD4+ leukocitima od kojih je najveći broj aktiviran upravo samim prisustvom virusnih proteina. Na taj način uništeni su imunološki čimbenici koji bi mogli ukloniti virus. Mogućnost virusa da djeluje preko CCR5 i CXCR4 receptora otvara multiple putove infekcije, a tropizam virusa bitan je prognostički čimbenik. Dokazana je povezanost između virusnog tropizma za CXCR4 receptore i bržeg napredovanja bolesti te lošijeg ishoda (18).

Osim karakteristika virusa bitne su i neke posebitosti domaćina. Zigoznost za CCR5 receptore dokazano utječe na rizik infekcije. Homozigoti s mutacijom CCR5delta32 rezistentni su na infekciju CCR5 tropnim virusom, a heterozigoti pokazuju sporije napredovanje bolesti. Utjecaj pojedinih kemokina i citokina na podložnost makrofaga infekciji i napredovanje bolesti još uvijek se istražuje, ali poznato je da različiti citokini mogu imati značajan učinak na umnažanje virusa. IL-16 za sada pokazuje najveći inhibički učinak na virusnu replikaciju dok TNF alfa, TNF beta, IL-1, IL-2 i IL-6 imaju stimulirajući učinak. Napredovanje bolesti prema AIDS-u i veća stopa smrtnih ishoda povezuje se s višim razinama

stimulirajućih citokina te učestalijim podražajima imunološkog sustava oportunističkim infekcijama (18).

Patogenetska zbivanja u tijeku infekcije HIV-om rezultiraju poremećajem funkcije stanične imunosti, koji se očituje kao: smanjenje broja CD4+ limfocita T, kronična imunosna aktivacija i poremećaj u stvaranju citokina. Time se osigurava umnažanje i rasprostranjivanje virusa čitavim organizmom uz istovremeno onemogućeno uklanjanje virusnih čestica. Svi navedeni procesi zbivaju se bez ikakvih kliničkih simptoma i znakova, u fazi latencije, a posljedice deplecije zaliha CD4+ i CD8+ limfocita T vide se godinama nakon infekcije (19).

### **1.3. Kliničke manifestacije HIV infekcije i AIDS-a**

Pri razmišljanju o simptomima i znakovima koje bolesnici mogu imati potrebno je jasno razlikovati HIV infekciju i AIDS. Infekcija može biti akutna ili kronična, simptomatska ili asimptomatska, te se klasificirati u više različitih skupina u ovisnosti o simptomima. Nasuprot tome, AIDS je skup simptoma i znakova koji se pojavljuju u uznapredovalom stadiju bolesti i odlika su značajnijeg poremećaja funkcije imunološkog sustava. Takozvane „AIDS specifične“ bolesti, kao i razina CD4+ limfocita T, čine osnovne kriterije na temelju kojih se postavlja dijagnoza AIDS-a. Važno je naglasiti da je svaka podjela umjetna te da u stvarnosti postoje značajna preklapanja između pojedinih stadija (20,21).

Akutna infekcija virusom humane imunodeficijencije najčešće nema nikakvih kliničkih simptoma ni znakova. Fizikalni pregled pacijenta uglavnom je uredan, a većina istraživanja pokazala je odstupanja samo u laboratorijskim nalazima. Snižene razine CD4+ limfocita T, povišene razine CD8+ limfocita T, anemija, hipergamaglobulinemija, trombocitopenija i povišene vrijednosti jetrenih enzima najčešći su nalazi. Budući da se rutinski ne određuju razine limfocita T bez jake sumnje na infekciju HIV-om, kod asimptomatskog pacijenta teško se uoči poremećaj funkcije imunološkog sustava dok bolest ne poprimi razmjere AIDS-a. U takvim slučajevima najveću vrijednost nosi anamneza i procjena rizičnih čimbenika (19,20,21).

Simptomatska infekcija očituje se povišenom tjelesnom temperaturom, faringitisom, bolovima u mišićima, glavoboljom, kožnim osipom, ulceracijama na ždrijelu i povećanim limfnim čvorovima. Manje česti simptomi su fotofobija, hepatomegalija, splenomegalija, mučnina i aseptični meningitis. Simptomi vrlo često mogu nalikovati na infektivnu mononukleozu ili gripu, pa se diferencijalno dijagnostički uvijek mora razmišljati i o tim

bolestima. U rijetkim slučajevima bolesnici mogu imati samo perzistentnu generaliziranu limfadenopatiju, pri čemu su limfni čvorovi barem dvije regije veći od 1 centimetra tijekom barem 3 mjeseca. Takve pojave mogu se pronaći u čak više od 50% bolesnika u akutnoj fazi i moraju pobuditi sumnju na HIV infekciju, ali i na druge bolesti poput sifilisa, tuberkuloze, histoplazmoze i limfoma. Uvijek zahtijevaju detaljnu serološku, histološku i imunološku obradu kako bi se odredio uzrok. Iako vrlo rijetko, moguća je pojava i AIDS specifičnih bolesti u akutnoj fazi ukoliko se broj CD4+ limfocita brzo snizi. Laboratorijski nalazi mogu biti uredni, ali čest je nalaz anemije, leukopenije, trombocitopenije, povećanje serumskih imunoglobulina i blago povećanjem serumskih transaminaza (19, 20,21,22).

AIDS specifične bolesti najčešće se očituju nakon više godina od akutne faze infekcije i često su znak izrazito niske vrijednosti CD4+ limfocita T ( $<200/\mu\text{m}^3$ ). Kod 60-70% neliječenih bolesnika medijan pojave AIDS specifičnih bolesti je 10 godina. Postoje i bolesnici kod kojih se AIDS razvija unutar pet godina od infekcije, kao i pacijenti kod kojih ni nakon 15 godina od infekcije nema simptoma i znakova AIDS-a. Različiti autori i epidemiološka istraživanja pokazuju varijacije u učestalosti AIDS specifičnih bolesti, ali najčešće su: pneumocystis jirovecii pneumonija, perzistentna mukokutana kandidijaza, histoplazmoza, kriptokokoza, mycobacterium avium complex infekcije, citomegalovirusna infekcija i perzistentne herpes simplex virusne infekcije. Uz navedene infekcije često se pojavljuju opći infektivni simptomi, sindrom tjelesnog propadanja, demencija i Kaposijev sarkom, osobito pri vrijednostima CD4+ limfocita  $<50/\mu\text{m}^3$  (19,21).

#### **1.4. Klasifikacija HIV infekcije**

Zbog velike raznolikosti u kliničkoj slici pacijente se često svrstava u različite skupine, čime se pokušava olakšati dijagnostički i terapijski pristup. Današnje klasifikacije utemeljene su na broju CD4+ stanica, pojavi AIDS specifičnih bolesti kao i simptoma tipično pridruženih akutnoj HIV infekciji. Nažalost, još uvijek nema globalne suglasnosti oko jedinstvene klasifikacije što značajno otežava suradnju i stvaranje usporedivih, koherentnih baza podataka. Primjerice, u Europi kriterij za AIDS je pojava AIDS specifičnih bolesti, dok broj CD4+ stanica ne ulazi u definiciju. Suprotno tome, u Sjedinjenim Američkim Državama broj CD4+  $<200/\mu\text{m}^3$  kriterij je za dijagnozu AIDS-a neovisno o pridruženim bolestima. Uzimajući u obzir biološki (razina CD4+ limfocita) i klinički stadij bolesti, formirane su skupine A, B i C te stadiji 1, 2 i 3. Skupina A predstavlja asimptomatske pacijente, skupina B simptomatske, skupina C pacijente s AIDS specifičnim bolestima. Stadij 1 označava razinu

CD4+ stanica  $>500/\mu\text{m}^3$ , stadij 2 od  $200/\mu\text{m}^3$  do  $499/\mu\text{m}^3$  i stadij 3  $<200/\mu\text{m}^3$ . Na temelju predočenog, očito je da broj CD4+ stanica korelira s napredovanjem bolesti i pojavom AIDS-a, ali da ta korelacija nije apsolutna. Broj CD4+ stanica može biti viši od  $500/\mu\text{m}^3$  a da pri tome postoje brojne pridružene oportunističke infekcije, novotvorine i značajno tjelesno propadanje. Upravo iz tog razloga biološki stadij nije dovoljan za potrebe klasifikacije te se uvijek mora opisati i klinički stadij pacijenta (2,21).

### **1.5. Laboratorijska dijagnostika HIV infekcije**

Dijagnoza HIV infekcije može se postaviti na temelju pozitivnih rezultata više različitih testova koji detektiraju anti-HIV protutijela, proteine virusne kapside i molekule virusne RNA. Postoje brzi testovi koji se uglavnom koriste kao probirne metode za analizu velikog broja uzoraka, često u terenskim uvjetima. Pozitivne rezultate takvih testova uvijek je potrebno potvrditi nekom od laboratorijskih metoda dijagnostike bolje osjetljivosti i specifičnosti. Pri odabiru dijagnostičkog testa potrebno je poznavati ne samo parametre same metode, već uzeti u obzir i tzv. „razdoblje prozora“. To je razdoblje od trenutka infekcije do trenutka kada bolest postane detektabilna putem testa. Za pojedine testove i pacijente razdoblje prozora različitog je trajanja. Prosječno trajanja smatraju se prva četiri tjedna od infekcije, a tijekom samog četvrtog tjedna 95% pacijenata trebalo bi razviti razine protutijela, p24 proteina ili virusne RNA koje su dovoljne za detekciju. Najranija moguća potvrda infekcije uz pomoć PCR (engl. polymerase chain reaction) i amplifikacije virusne RNA može se postaviti dva tjedna nakon infekcije. Tijekom trećeg tjedna dolazi do serokonverzije i pojave anti-HIV protutijela, dok p24 protein postaje detektabilan u prosjeku sedam dana nakon detekcije virusne RNA. Dvanaest tjedana od trenutka infekcije smatra se razdobljem unutar kojeg će 99.9% dijagnostičkih testova moći potvrditi infekciju (22).

Brzi testovi koriste imunokromatografiju ili imunofiltraciju kako bi dokazali prisustvo anti-HIV protutijela ili p24 antigena. Rezultate je moguće očitati već nakon 30 minuta kao promjenu boje indikatorske linije. To su, dakle, kvalitativni testovi koji uvijek zahtijevaju provjeru pozitivnog rezultata potvrdnim metodama i daljnju kvantifikaciju. Probir se može vršiti i laboratorijskim metodama poput ELISA (od engl. enzyme linked immunosorbent assay) i EIA (od engl. enzyme immuno assay) čime se detektira p24 protein uz pomoć specifičnih protutijela. Iako točniji od imunokromatografskih metoda, imunoeseji ne mogu biti definitivna potvrda infekcije zbog visokih stopa lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, ali su korisni za analizu velikog broja uzoraka (22).

Za razliku od brzih testova, potvrdni testovi imaju veću osjetljivost i specifičnost te niže stope lažnih rezultata. Najčešće korišteni su PCR i Western blot. Pozitivni nalaz tih testova smatra se definitivnom dijagnozom HIV infekcije. PCR metoda funkcionira po principu amplifikacije virusne nukleinske kiseline uz pomoć oligonukleotidnih početnica i DNA polimeraze. Izrazito velika vrijednost tog testa očituje se u ranim stadijima infekcije zbog mogućnosti detekcije virusne RNA koja je tada jedini pokazatelj virusne replikacije. Osim za detekciju, PCR predstavlja važnu metodu u određivanju broja kopija virusne RNA što je bitna odrednica učinkovitosti terapije. Western blot, za razliku od PCR, isključivo je dijagnostička metoda kojom se potvrđuje prisutnost različitih virusnih proteina. Najčešće se koristi p24 protein zbog njegove izrazito rane pojave u tijeku akutne infekcije. Nakon gel elektroforeze uzorka ciljni proteini obilježe se protutijelima, nakon čega slijedi dodavanje sekundarnog protutijela koje će obilježiti primarno. Time se izolira i predoči specifični ciljni antigen s visokom razinom pouzdanosti (22,23).

Dijagnostičke smjernice značajno variraju između pojedinih zemalja, ali preporuke CDC-a temelje se na korištenju probirne metode kod svih simptomatskih i visokorizičnih pacijenata. U Hrvatskoj je prihvaćen princip dobrovoljnog testiranja koje bi se trebalo ponuditi sljedećim osobama: 1) korisnicima droga koji su ubrizgavali drogu dijeleći igle, štrcaljke i drugi pribor, 2) koje su imale nezaštićeni spolni odnos s osobom potencijalno zaraženom HIV-om, 3) koje su imale veći broj spolnih partnera, spolne odnose s prostitutkama i nepoznatim osobama, sve bez uporabe prezervativa i 4) koje su imale nezaštićeni vaginalni ili analni spolni odnos s više od jednog partnera. Za probir na terenu brzi testovi su metode izbora, dok u laboratorijskim uvjetima ELISA i EIA služe za analizu velikog broja uzoraka. Pri svakoj sumnji treba učiniti ELISA test. Negativan rezultat testa koji se napravi 3 mjeseca nakon moguće zaraze u pravilu isključuje HIV infekciju, ukoliko je isti pozitivan ELISA test mora se ponoviti. Pozitivni rezultati dalje se provjeravaju potvrdnim metodama Western blot-a ili PCR-a. Negativan rezultat Western blot-a isključiti će mogućnost HIV infekcije, a pozitivan je potvrditi. Osim testiranja samih pacijenata, bitno je testiranje spolnih partnera i drugih pojedinaca s kojima je HIV pozitivan pacijent imao rizične kontakte. Ranijom dijagnozom osigurava se pravovremeno liječenje i bolji ishodi za samog pacijenta (19,24).

## 1.6. Liječenje i praćenje HIV pozitivnih bolesnika

Liječenje HIV infekcije u neprestanom je razvoju od 1987. godine kada je otkriven zidovudin kao prvi učinkoviti lijek. Danas poznajemo osam različitih skupina lijekova koji mogu djelovati u gotovo svim fazama životnog ciklusa virusa. To su nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI), fuzijski inhibitori (FI), proteazni inhibitori (PI), CCR5 antagonisti, integrzni inhibitori (II), post attachment inhibitori i farmakokinetički pojačivači. Lijekovi navedenih skupina kombiniraju se u svrhu ostvarivanja najboljeg učinka na sprječavanje virusne replikacije te smanjenja učestalosti rezistencije. Postoji više terapijskih modela, pri čemu se danas najčešće kombiniraju dva različita NRTI sa jednim PI, NNRTI ili II. Šest mjeseci od započinjanja ART protokola razina CD4+ limfocita T trebale bi biti u porastu s ciljnom vrijednosti  $>200/\mu\text{m}^3$ , a broj kopija RNA  $<50/\text{mm}^3$ . Učinkovitost liječenja provjerava se mjerenjem razina CD4+ limfocita, određivanjem subpopulacija limfocita T i broja kopija RNA. Komplikacije HIV infekcije predvidive su i ovisne o apsolutnom broju limfocita T, stoga je početna procjena tih vrijednosti bitna za daljnje liječenje i praćenje. Cilj svake terapije postizanje je nedetektibilnih razina virusne RNA u krvi i što većeg apsolutnog broja limfocita T. Trenutačno nijedan terapijski protokol ne može izliječiti bolest već ima ulogu poboljšanja kvalitete života, usporavanja napredovanja bolesti i sprječavanja prijenosa infekcije. Terapiju bi trebalo započeti što ranije kako bi se ostvario najbolji mogući učinak na očuvanje zdravlja pacijenta te bi se uvijek trebalo strogo pridržavati propisanih terapijskih protokola. Kombiniranjem terapije, praćenjem učinka i pravovremenom detekcijom rezistencije značajno se poboljšava prognoza HIV pozitivnih pacijenata (2,25,26).

Posebnu skupinu terapijskih protokola čine postupci post ekspozicijske profilakse. Ukoliko se terapija primjeni unutar 72 sata od kontakta s virusom moguće je spriječiti njegovu integraciju, replikaciju i širenje unutar domaćina. Post ekspozicijska profilaksa najčešće se provodi korištenjem kombinacije emtricitabina (NRTI), tenofovira (NRTI) i raltegravira (II). Osim profilakse potrebno je provesti HIV testiranje nakon 6, 12 i 24 tjedna od izlaganja (26).

Trudnicama koje su HIV pozitivne prije trudnoće ili su postale HIV pozitivne tijekom trudnoće preporuča se započinjanje terapije u svrhu smanjenja vjerojatnosti prijenosa na plod. Rizik je najveći perinatalno, odnosno u vrijeme samog poroda, zbog kontakta djeteta s krvlju majke. Carski rez može smanjiti rizik prijenosa bolesti, ali nije uvijek dostupan niti potreban

ukoliko je umnažanje virusa terapijom zadovoljavajuće suprimirano. HIV pozitivne majke ne bi trebale dobiti jer je poznato da majčino mlijeko može sadržavati infektivne čestice. Primjerenom terapijom rizik prijenosa s majke na dijete može se smanjiti na svega 1% (26).

Nuspojave antiretrovirusne terapije česte su i raznolike te su zastupljene pri svim skupinama i kombinacijama lijekova. Najčešće nuspojave su alergijske reakcije u obliku osipa, proljevi, glavobolja, mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura, umor, mijalgije i gubitak apetita. Žutica, laktatna acidoza, oštećenje jetre, abdominalni bolovi, netolerancija glukoze i citopenije rjeđe su, ali ozbiljnije nuspojave liječenja. Zbog svega navedenog jasno je da mnogi pacijenti ne podnose terapiju te da su česte pauze u provođenju terapijskih protokola. SMART istraživanje pokazalo je veću učestalost smrtnih ishoda u skupini pacijenata koji su prekidali liječenje u odnosu na skupinu koja se kontinuirano liječila. Time je dodatno naglašena važnost pravovremenog i strogog režima liječenja te detaljnijeg informiranja i motiviranja pacijenata (2,26).

Osim antiretrovirusne terapije koja danas čini osnovu liječenja HIV pozitivnih pacijenata istražuju se i brojne druge alternativne opcije. Do 2019. godine razni postupci i lijekovi ušli su u eksperimentalne faze istraživanja a svega nekoliko se smatra obećavajućima. Transplantacija matičnih stanica otpornih na HIV infekciju trenutačno se istražuje kao najuvjerljiviji trajni lijek za HIV. Terapija transplantacijom matičnih stanica koje sadrže CCR5delta32 mutaciju temelji se na nemogućnosti virusa da zarazi stanicu i započne svoju replikaciju. Iako je mutacija poznata već desetljećima, tek 2006. godine prvi je put ta teorija dokazana na pacijentu iz Berlina. HIV pozitivni pacijent trebao je transplantaciju matičnih stanica u svrhu liječenja leukemije, a nakon terapijskog protokola imao je nedetektabilne razine virusne RNA u krvi bez primjene antiretrovirusnih lijekova. Dokaz da to nije bila slučajnost pojavio se 2019. godine na pacijentu iz Londona koji je nakon iste procedure izliječen od HIV-a (25,26,27).

Izuzev terapije matičnim stanicama u fazama istraživanja je i virusno cjepivo. Aktivno cjepivo temelji se na korištenju proteina virusne kapside u svrhu aktiviranja imunološkog sustava koji bi učinkovitije uklonio virus pri prvom kontaktu. Pasivno cjepivo sastoji se od različitih vrsta monoklonskih protutijela usmjerenih na različite virusne antigene koji bi neutralizirali virusne čestice. Aktivno cjepivo djelovalo bi kao prevencija prije samog kontakta s virusom, a pasivno cjepivo bi se primjenjivalo u sklopu post ekspanzijske profilakse (27,28).



Transplantiranje senzibiliziranih T stanica, aktiviranje rezervoara imunoloških efektora i uklanjanje CCR5 gena putem cink nukleaza obećavajuće su procedure koje se još uvijek istražuju (26,27).

### 1.7. Profilaksa oportunističkih infekcija

Učinak virusa humane imunodeficijencije na imunološki sustav čovjeka takav je da uz najbolju terapiju završava značajnom supresijom funkcije T stanica, uslijed čega dolazi do često kobnih oportunističkih infekcija. Cilj terapije održavanje je zadovoljavajuće razine CD4+ limfocita T uz ograničavanje umnažanja virusa, a kao margine te „zadovoljavajuće“ razine uzete su vrijednosti pri kojima je značajna učestalost oportunističkih infekcija. Za pojedine uzročnike razine CD4+ limfocita pri kojima se pojavljuje bolest su različite, stoga se razlikuju i preporuke za profilaksu (2).

Primarna profilaksa sprječava pojavu bolesti, a sekundarna profilaksa sprječava relapse. Sve oportunističke infekcije moguće je spriječiti i time značajno poboljšati kvalitetu života pacijenta i daljnji tijek bolesti, potrebno je samo identificirati pacijente kojima je profilaksa uistinu potrebna. Razine CD4+ limfocita nisu jedini parametar koji se mora uzeti u obzir, već su vrlo važni serološki status pacijenta, primljena cjepiva i moguća rizična izloženost pojedinim uzročnicima. Potrebno je sve pacijente testirati na tuberkulozu, te učiniti serološke testove za sifilis, toxoplazmozu, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus i Epstein-Barr-ov virus u svrhu liječenja mogućih komplikacija pri uznapredovalom stadiju bolesti (2,19,29).

Ukoliko pacijent pokaže reaktivnost na tuberkulinskom testu potrebno je uvesti izoniazid kao profilaksu. Razina CD4+ limfocita  $<250/\mu\text{m}^3$  zahtjeva profilaksu *Pneumocystis jirovecii* penumonije (PCP) trimetoprim-sulfametoksazolom. Razina CD4+ limfocita  $<100/\mu\text{m}^3$  uz pozitivnu serologiju ili ekspoziciju zahtjeva profilaksu *Toxoplasma gondii* infekcije koja se također provodi trimetoprim-sulfametoksazolom. Izrazito niske vrijednosti CD4+ limfocita  $<50/\mu\text{m}^3$  uz pozitivnu serologiju ili ekspoziciju zahtijevaju profilaksu citomegalovirusne infekcije valganciklovirom, kriptokokoze flukonazolom i netuberkuloznih mikobakterija azitromicinom. Rjeđi uzročnici poput *Histoplasma capsulatum* i *Coccidioides immitis* preveniraju se pri broju CD4+ limfocita  $<150/\mu\text{m}^3$  itrakonazolom (29).

Ukoliko se oportunistička infekcija ipak pojavi terapiji je potrebno pristupiti što prije i primijeniti lijekove s velikim oprezom zbog interakcije s antiretrovirusnom terapijom.

Najučestalije su respiratorne infekcije, među kojima je *Pneumocystis jirovecii* najčešći uzročnik te se zbrinjava trimetoprim-sulfametoksazolom tijekom nekoliko tjedana s daljnjim nastavkom profilakse. Tuberkuloza zahtjeva kombinirano liječenje izoniazidom, rifampicinom, etambutolom i pirazinamidom tijekom barem devet mjeseci. Sustavne gljivične infekcije liječe se amfotericinom B i intravenskim azolima poput vorikonazola i itrakonazola, dok se lokalizirane gljivične infekcije uglavnom liječe oralnim pripravcima flukonazola. Gastrointestinalne infekcije potrebno je identificirati analizom stolice i kulturom stolice te primjeniti adekvatnu terapiju ovisno o nalazu budući da razne bakterije, virusi, gljive i paraziti mogu biti uzrok. Lokalizirane lezije CNS-a često su uzrokovane *Toxoplasma gondii*, dok CMV može uzrokovati encefalitis. Meningitis, iako rijedak može biti uzrokovan bilo kojim bakterijskim ili invazivnim gljivičnim uzročnikom. Posebnu skupinu pacijenata čine pacijenti koji su inficirani HCV i HBV zbog složenih interakcija ART i lijekova koji se koriste za liječenje hepatitisa (2,29).

Kao dio profilakse bitno je savjetovati pacijentima dodatna cijepljenja ukoliko već to cjepivo nisu primili. Hib, pneumokok, influenza, humani papiloma virus, HBV, HAV, polio, tetanus, difterija i pertussis smatraju se najvažnijim cjepivima koja donose najveću kliničku korist. Važno je naglasiti da pacijenti s  $CD4^+ < 200/\mu m^3$  mogu primiti samo inaktivirana cjepiva zbog sigurnosnih razloga. Administracija živih cjepiva odgađa se uz profilaksu do ostvarenja učinka antiretrovirusne terapije i porasta razine T stanica (29).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja je utvrđivanje kliničkih obilježja bolesnika oboljelih od HIV-a koji su liječeni u Klinici za infektologiju KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2009. godine do 31. prosinca 2018. godine. Sekundarni ciljevi su određivanje uzroka hospitalizacije i određivanje povezanosti vrijednosti laboratorijskih parametara s općim stanjem pacijenata.

Podatci dobiveni ovim istraživanjem omogućavaju bolji uvid u epidemiološke i kliničke specifičnosti bolesnika oboljelih od HIV-a na području Splitsko-dalmatinske županije te usavršavanje dijagnosticiranja i liječenja istih.

### **3. MATERIJAL I METODE**

### **3.1. Prikupljanje podataka**

Svi podatci prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije dostupne u arhivi Klinike za infektologiju KBC-a Split. Uzeti su anamnestički podatci, nalazi mikrobioloških kultura i vrijednosti laboratorijskih parametara pri prijemu. U slučaju bolesnika s već dokumentiranom bolešću uzeti su i podatci prethodnih hospitalizacija kao i dostupna dokumentacija o liječenju u referentnom centru klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Prikupljeni podatci anonimizirani su i šifrirani koristeći generator nasumičnih brojeva. Prikupljanje podataka nije zahtijevalo informirani pristanak budući da je riječ o retrospektivnom istraživanju bez daljnjih postupaka s pacijentima. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje u ovom obliku.

### **3.2. Obrada podataka**

Prikupljeni podatci unešeni su u program Microsoft Excel za Windows, verzija 14.0.4734.1000 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Sjedinjene Američke Države) a obrađeni su primjenom statističkih paketa u sklopu istog. Kontrola podataka izvršena je u programu Med Calc za Windows, verzija 19.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgija).

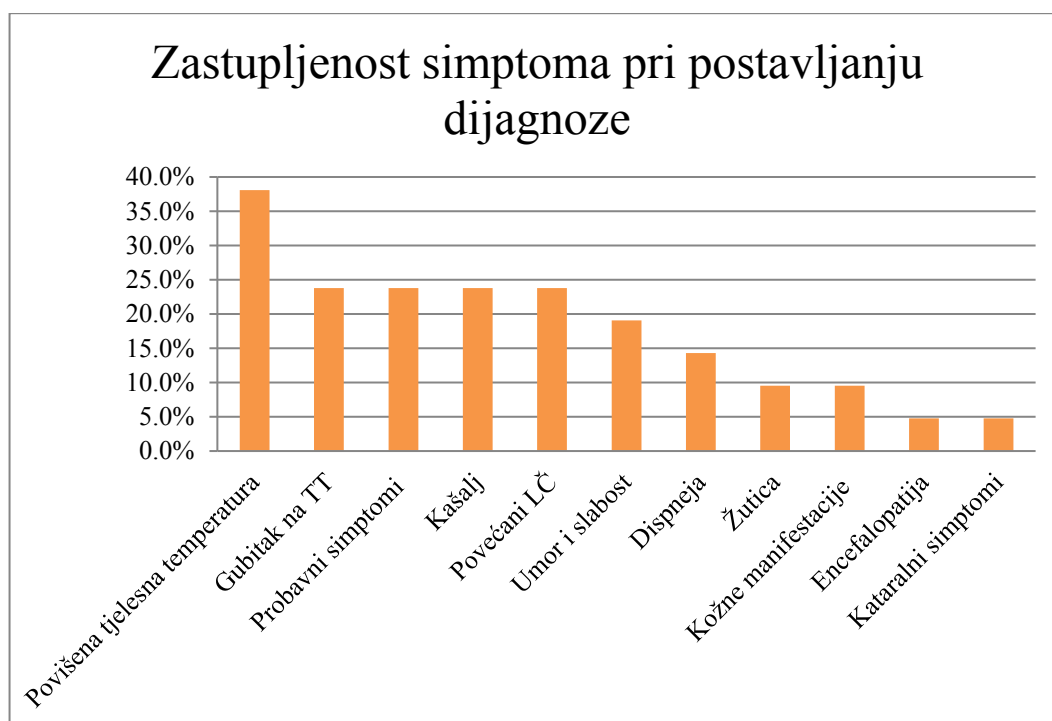
## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Epidemiološka obilježja

U odabranom razdoblju od 1. siječnja 2009. godine do 31. prosinca 2018. godine ukupno dvadeset i jedan HIV pozitivni pacijent liječen je u klinici za infektologiju KBC-a Split. Unutar te skupine pacijenata osam je novodijagnosticiranih, a trinaest s već dokumentiranom bolešću. Skupinu čini petnaest muškaraca (71.4%) i šest žena (28.6%) s medijanom dobi od četrdeset i dvije godine te interkvartilnim rasponom od deset godina. Najčešći put prijenosa bolesti bili su rizični spolni odnosi.

#### 4.2. Simptomi i znakovi

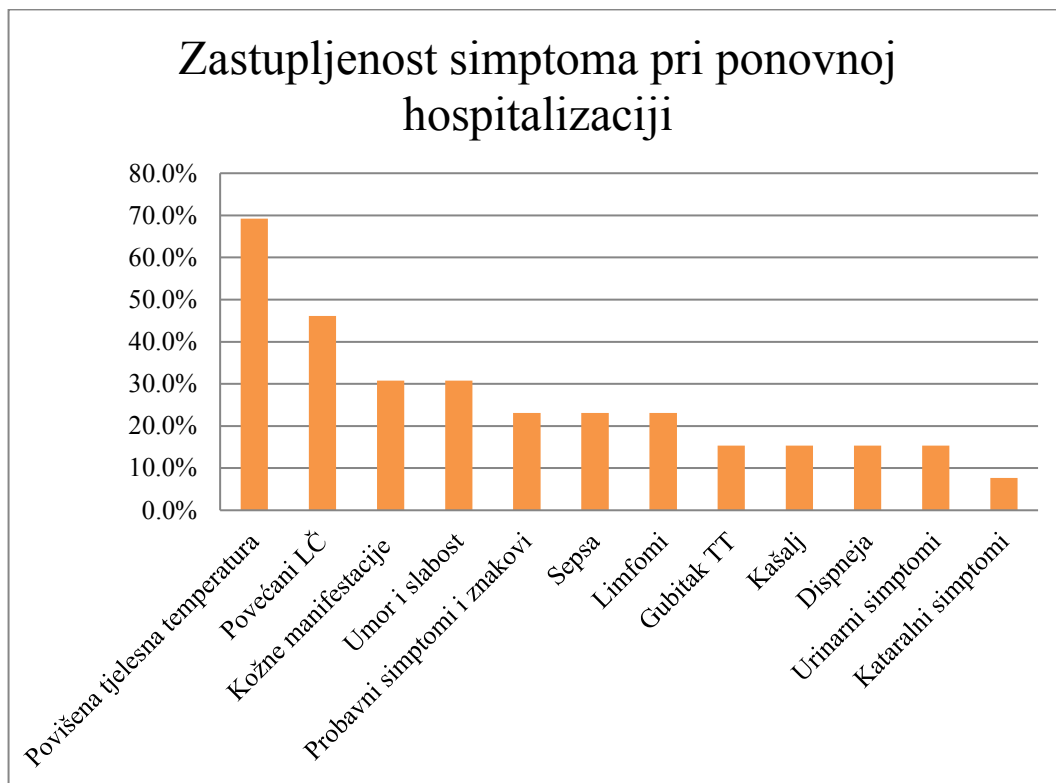
Pri postavljanju dijagnoze HIV bolesti i utvrđivanja HIV pozitivnog statusa najčešći uzrok traženja liječničke pomoći i hospitalizacije bila je povišena tjelesna temperatura (38.1%), a na drugom mjestu po učestalosti podjednako su zastupljeni gubitak na tjelesnoj težini, probavne tegobe poput proljeva i krvi u stolici, kašalj i povećani limfni čvorovi (23.8%)(Slika 2).



Slika 2. Prikaz najčešćih kliničkih simptoma i znakova pri postavljanju dijagnoze HIV infekcije.

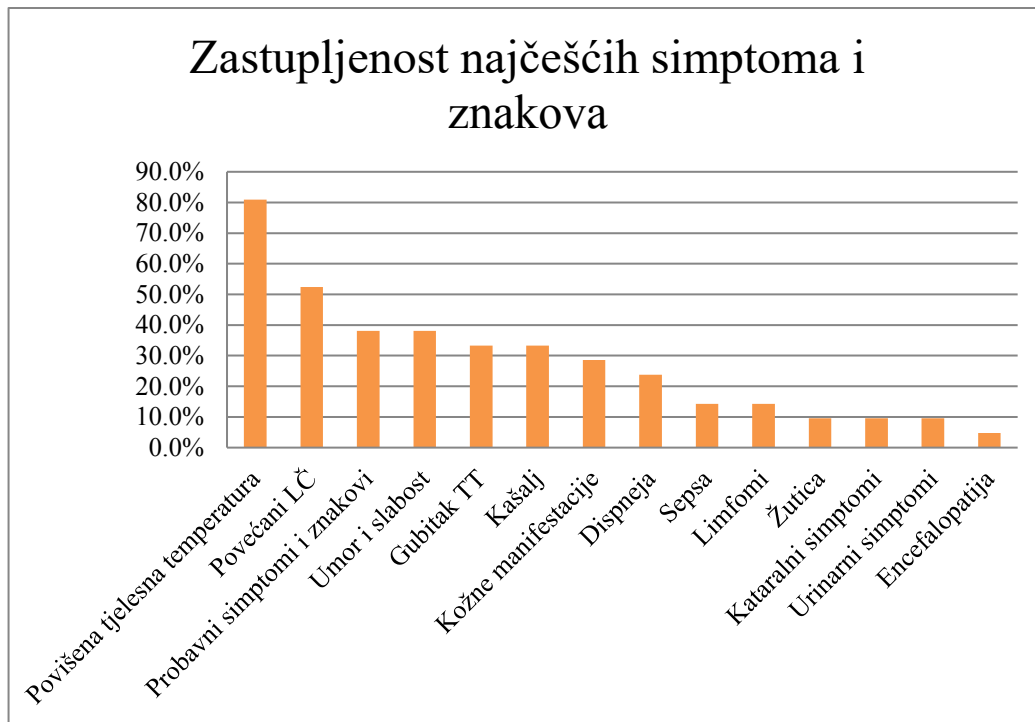


U podskupini pacijenata koji imaju od prije poznatu i dokumentiranu bolest najčešći razlog traženja liječničke pomoći i hospitalizacije bila je povišena tjelesna temperatura (69.2%), a slijede povećani limfni čvorovi (46.2%) te osjećaj slabosti i umora uz različite kožne eflorescencije (30.8%) (Slika 3).



Slika 3. Prikaz najčešćih kliničkih simptoma i znakova u skupini pacijenata s već zabilježenom HIV infekcijom i razvijenom kliničkom slikom AIDS-a.

Promatrajući čitavu skupinu neovisno o HIV statusu i razvoju AIDS-a pri obradi i liječenju najučestalija tegoba je povišena tjelesna temperatura (81%), slijede povećani limfni čvorovi (52.4%), umor i slabost, te probavni simptomi i znakovi (38.1%) (Slika 4).

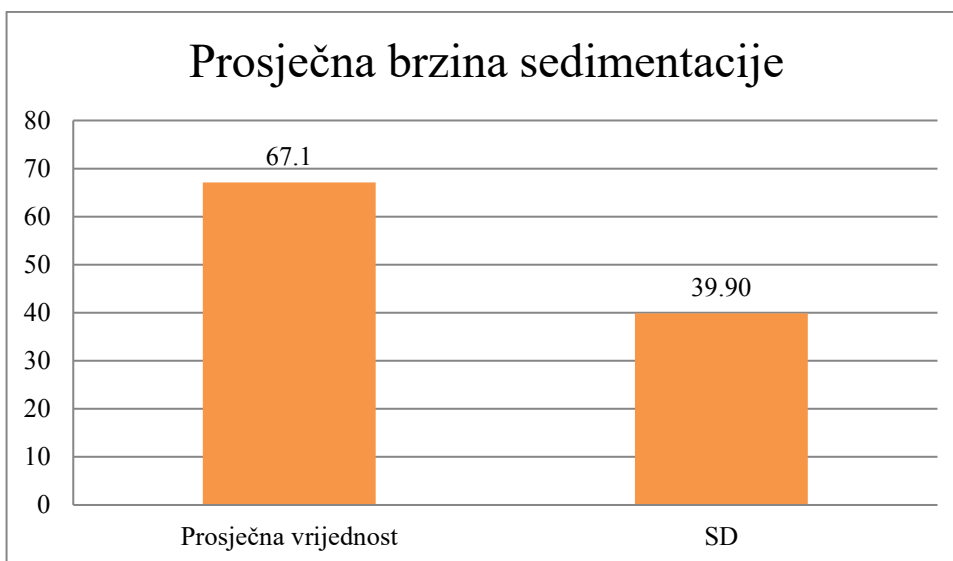


Slika 4. Prikaz najčešćih kliničkih simptoma i znakova u čitavoj skupini pacijenata.

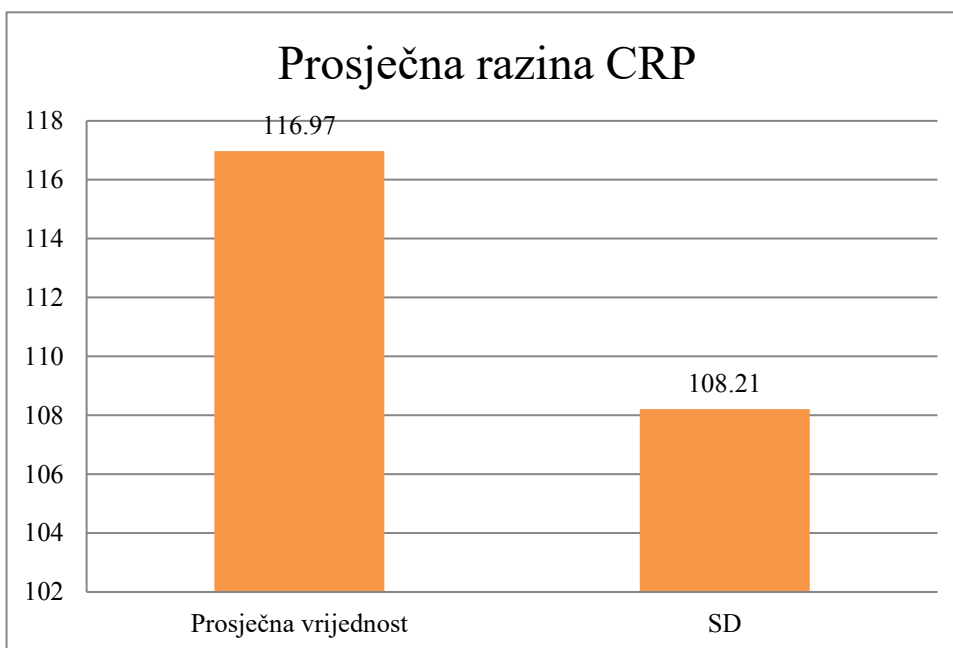
#### 4.3. Laboratorijski parametri i mikrobiološke kulture

Pri obradi podataka posebna pozornost posvećena je razinama leukocita, vrijednostima brzine sedimentacije i CRP-a te razinama CD4+ limfocita kao glavnih pokazatelja upalnih zbivanja i napredovanja HIV bolesti. Osim navedenih pokazatelja, analizirana je kompletna i diferencijalna krvna slika, AST, ALT, elektroliti, GUK, urea i kreatinin. Najveća varijabilnost između pacijenata zabilježena je među vrijednostima leukocita, dok su najveća odstupanja od referentnih vrijednosti zabilježena među vrijednostima CRP-a i brzine sedimentacije. Laboratorijski parametri bili su unutar referentnih vrijednosti za sve pacijente uz iznimku tri pacijenta sa sniženim vrijednostima eritrocita te dva pacijenta sa povišenim vrijednostima AST i ALT uslijed kroničnog i akutnog virusnog hepatitisa (Slike 5, 6 i 7).

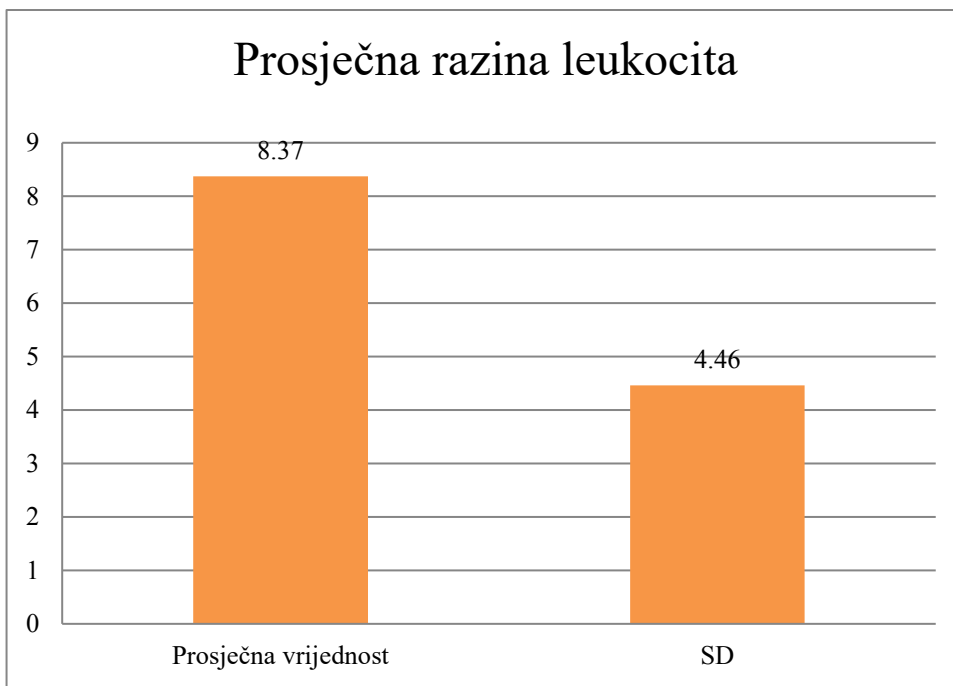
Uzorci za mikrobiološku obradu uzeti su po prijemu u ovisnosti o simptomima i znakovima utvrđenim anamnezom i kliničkim pregledom. Kod četrnaest pacijenata mikrobiološke kulture bile su pozitivne (63.6%), najviše urinokulture i hemokulture. Najzastupljeniji mikroorganizmi su *K. pneumoniae* ESBL, *E. faecalis*, *E. coli* i MSSE (Slika 8).



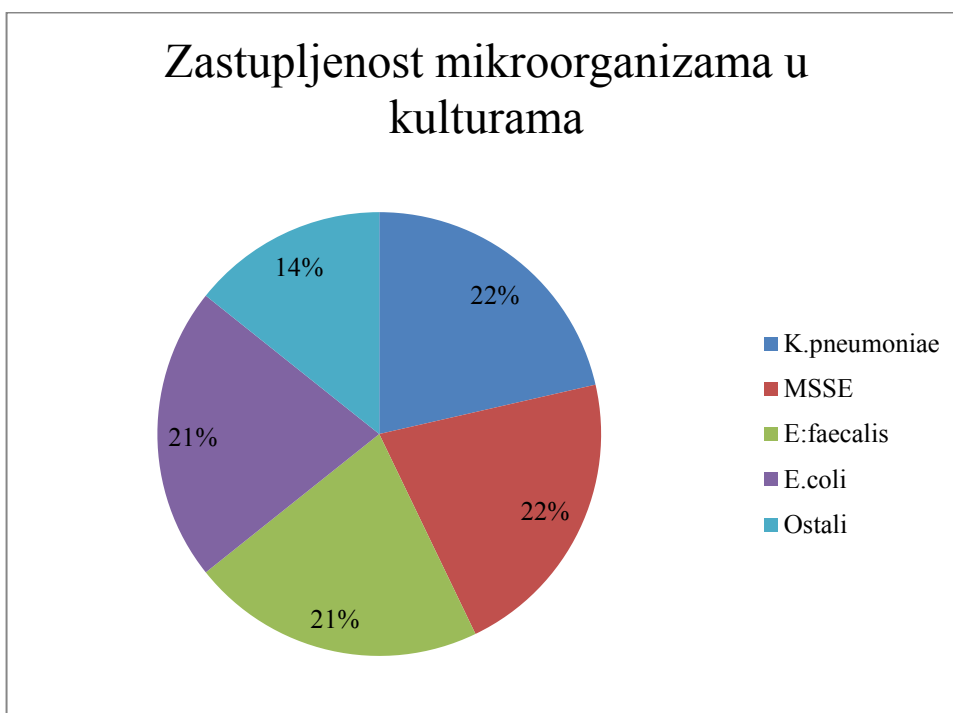
Slika 5. Prikazana je prosječna brzina sedimentacije i standardna devijacija u mm/sat za čitavu skupinu pacijenata.



Slika 6. Prikazana je prosječna razina C reaktivnog proteina i standardna devijacija u mg/L za čitavu skupinu pacijenata.

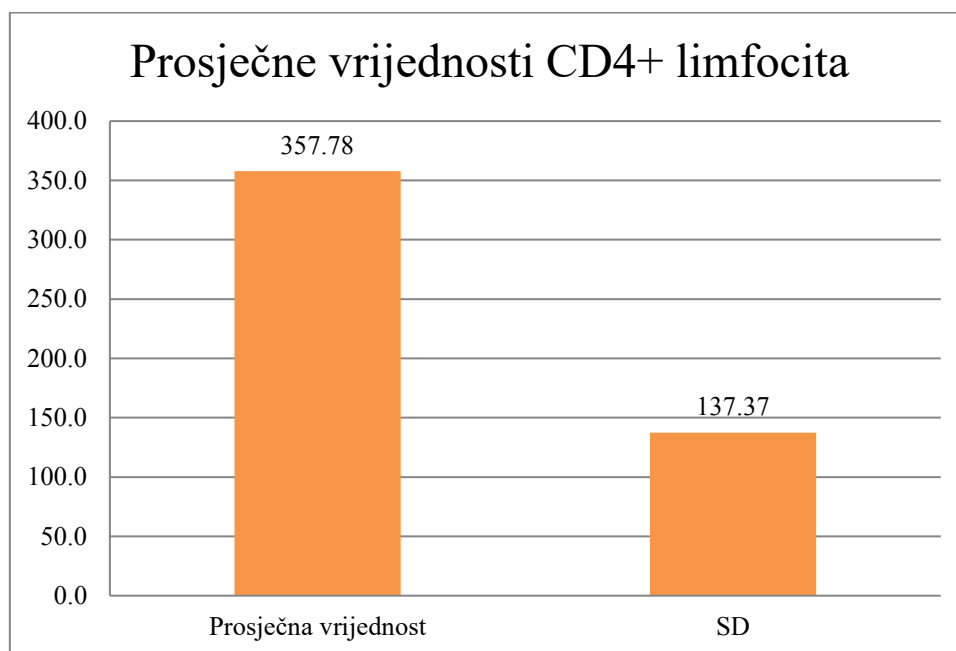


Slika 7. Prikaz prosječne vrijednosti leukocita i standardne devijacije u broju x 10<sup>9</sup>/L za čitavu skupinu pacijenata.



Slika 8. Prikaz zastupljenosti pojedinih mikroorganizama među pozitivnim kulturama.

Vrijednosti CD4+ limfocita bile su određene i prisutne u medicinskoj dokumentaciji svega deset pacijenata koji od prije imaju dokumentiranu bolest. Najniža vrijednost iznosila je  $244/\mu\text{m}^3$ , a najviša  $688/\mu\text{m}^3$ . Prosječna vrijednost i pridružena standardna devijacija prikazane su na slici 9.



Slika 9. Prikaz prosječne vrijednosti CD4+ limfocita i standardne devijacije u apsolutnom broju  $/\mu\text{m}^3$ .

## **5. RASPRAVA**

U radu je prikazana epidemiologija HIV bolesti u Republici Hrvatskoj, epidemiološke, kliničke i dijagnostičke osobitosti HIV pozitivnih bolesnika liječenih u klinici za infektologiju KBC-a Split u odabranom razdoblju.

ECDC HIV/AIDS Surveillance Report (12) za 2019. godinu i epidemiološki podatci HZJZ (13) za 2019. godinu Republiku Hrvatsku ubrajaju u zemlje s niskom stopom novooboljelih i ukupno oboljelih od HIV/AIDS-a. Krivulja novooboljelih održava plato s oko 100 novih slučajeva godišnje od kojih je najveći broj muškaraca u skupini MSM (od engl. male sex male) (>85%). Omjer muškaraca i žena iznosi 15:1, a najzastupljenija dobna skupina od 30 do 39 godina. Obradom podataka klinike za infektologiju KBC-a Split identificiran je ukupno dvadeset i jedan bolesnik od kojih je 76.2% muškaraca i 23.8% žena izračunatog medijana dobi od 42 godine. Razlika u zastupljenosti muškaraca i žena proizlazi iz ustroja istraživanja i metoda prikupljanja podataka. Naime, svaki dolazak bolesnika vrednovao se zasebno, a bolesnici s razvijenom kliničkom slikom AIDS-a u odabranom razdoblju hospitalizirani su i liječeni nekoliko puta. Uklanjanjem ponovljenih hospitalizacija udio muškaraca iznosio bi 81.3% a udio žena 18.7%. Najčešći putovi prijenosa bili su rizični homoseksualni, a zatim heteroseksualni spolni odnosi što odgovara podacima HZJZ (13) i ECDC Surveillance Report (12) (83%, 14%). Iako su epidemiološki podatci za Republiku Hrvatsku za sada ohrabrujući, po nekim procjenama ipak postoji polagani i stabilni porast učestalosti HIV/AIDS-a na našem području Europe. Istraživanje koje su proveli Begovac i suradnici ukazuje u pravo na ovaj trend porasta učestalosti HIV infekcija na području središnje Europe (14). Uzevši u obzir latenciju HIV infekcije i vremenski period do pojave AIDS-a razumno je očekivati posljedice gospodarskog i turističkog razvoja Republike Hrvatske od početka 21. stoljeća do danas. Stoga kroz desetljeće koje slijedi definitivno možemo očekivati porast broja oboljelih.

Pri postavljanju dijagnoze akutne HIV infekcije i utvrđivanja HIV pozitivnog statusa najzastupljenije kliničko obilježje je povišena tjelesna temperatura (38.1%), nakon čega slijede povećani limfni čvorovi, gubitak na tjelesnoj težini, kašalj i probavne tegobe (23.8%). Takvi simptomi i znakovi odgovaraju podacima iz literature (2,19) i dio su kliničke slike akutne infekcije a sličnu zastupljenost simptoma opisali su Hoenigl i suradnici (2016.godine) (21).

Prilikom ponovne hospitalizacije bolesnika s razvijenom kliničkom slikom AIDS-a najučestalije kliničko obilježje je povišena tjelesna temperatura (69.2%), nakon čega slijede

povećani limfni čvorovi (46.2%), umor, gubitak na tjelesnoj težini i kožne eflorescencije (30.8%). Reinhardt i suradnici (2017.godine) dokazali su učestalost AIDS specifičnih bolesti veću od 25% pri inicijalnoj dijagnozi, kao i pri uznapredovalom stadiju bolesti (22). Podatci našeg istraživanja samo djelomično odgovaraju podacima iz literature (2,19) zbog niske učestalosti oportunističkih infekcija i posljedica istih. Razlog tome može se pronaći u sprječavanju AIDS specifičnih bolesti adekvatnom antiretroviralnom i profilaktičkom terapijom.

Ukoliko čitavu skupinu obradimo kao jedinstvenu, bez podjele na skupinu akutno zaraženih i oboljelih od AIDS-a, razlika u zastupljenosti kliničkih simptoma i znakova nema. Najučestalije kliničko obilježje je povišena tjelesna temperatura (81%), zatim slijede povećani limfni čvorovi (52.4%) , probavne tegobe te umor i slabost (38.1%) što odgovara podacima iz literature (2,19,21,22). Zbog izrazitih razlika u biološkom stadiju bolesti između akutno i kronično zaraženih HIV-om nemoguće je uspoređivati klinički stadij. Pri akutnoj infekciji uzrok povišene tjelesne temperature i povećanih limfnih čvorova nalazimo u procesima umnažanja i širenja virusa, dok pri uznapredovalom stadiju bolesti iste pronalazimo uslijed oportunističkih infekcija. Unatoč sličnostima u kliničkoj slici patofiziološki mehanizam vrlo je različit.

Od svih izrađenih mikrobioloških kultura pozitivno je svega 64% od kojih su sve zabilježene u skupini pacijenata oboljelih od AIDS-a. Najzastupljeniji mikroorganizmi bili su: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *MSSE* i *E. faecalis* uzrokujući sepsu, urinarne, probavne i kožne infekcije. Takvi podatci odgovaraju samo djelomično podacima iz literature (2,19) što je uzrokovano adekvatnom antiretrovirusnom i profilaktičkom terapijom kao i geografskim različitostima u uzročnicima bolesti i njihovoj rezistenciji.

Laboratorijski parametri vrlo su varijabilni među pojedinim bolesnicima, ali većina je ipak unutar referentnih vrijednosti. U rezultatima su predočene prosječne vrijednosti najvarijabilnijih parametara (broj leukocita, brzine sedimentacije i razine CRP). Uzevši u obzir prirodu bolesti i mehanizam umnažanja virusa jasno je da će imunološki i upalni parametri biti povišeni u tijeku akutne infekcije, a djelomično sniženi pri uznapredovalim stadijima AIDS-a. Stoga povišene vrijednosti leukocita kod dijela bolesnika možemo objasniti akutnim upalnim zbivanjima, dok uredne razine leukocita kod bolesnika s razvijenom kliničkom slikom AIDS-a možemo smatrati dokazom učinkovite antiretrovirusne terapije. Prosječne vrijednosti CD4+ stanica, kao i omjer CD4+ i CD8+ limfocita T zabilježeni su u



medicinskoj dokumentaciji svega nekoliko pacijenata što onemogućava bilo kakvu statističku obradu.

Osnovni nedostaci ovog rada proizlaze iz malenog broja pacijenata, te nepotpunih dijagnostičkih podataka o razinama CD4+ stanica i omjera CD4+ i CD8+ stanica. Ti podaci predstavljaju zlatni standard u praćenju razvoja i napredovanja AIDS-a kod HIV pozitivnih pacijenata, te su nužni za pravilno liječenje. Dodatni nedostatak predstavlja činjenica da je riječ o retrospektivnom, presječnom istraživanju medicinske dokumentacije koja je vođena rutinski pri obradi pacijenata s nespecifičnim tegobama. Budući da je HIV status pri prijemu bio nepoznat, evidencija prvih kliničkih simptoma i znakova, kao i uzimanje anamnestičkih podataka, zasigurno nisu bili dovoljno detaljni i specifični za HIV bolest.

Unatoč svemu navedenom, rezultati se uvelike podudaraju s literaturom što proizlazi iz činjenice da virus humane imunodeficijencije ima jedinstven i vrlo karakterističan patogenetski mehanizam replikacije i uzrokovanja bolesti. Iako je raspon kliničkih simptoma i znakova pri akutnoj infekciji vrlo širok i nespecifičan, pažljivim prikupljanjem anamnestičkih podataka i fizikalnim pregledom može se postaviti barem razumna sumnja na HIV infekciju i pravilno usmjeriti daljnju dijagnostičku obradu. S obzirom na mogućnost određivanja vrijednosti CD4+ limfocita u KBC-u Split i uz dovoljno razvijenu mikrobiološku dijagnostiku mišljenja sam da bi se mogli početi liječiti i pratiti HIV pozitivni bolesnici u KBC-u Split.

## **6. ZAKLJUČAK**

Na temelju rezultata mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Niska stopa oboljelih od HIV-a u KBC-u Split u odabranom razdoblju odgovara niskoj stopi oboljelih od HIV-a u Republici Hrvatskoj.
2. Najviše su oboljeli muškarci srednje životne dobi, a najrizičniji način prijenosa bolesti su homoseksualni spolni odnosi.
3. Najzastupljeniji simptomi i znakovi su povišena tjelesna temperature, povećani limfni čvorovi, gubitak na tjelesnoj težini, umor i probavne tegobe.
4. Laboratorijski parametri kod većine pacijenata bili su unutar referentnih vrijednosti.
5. Zbog kliničkih i laboratorijskih nespecifičnosti glavni način dijagnosticiranja bolesti je postavljanje razumne sumnje na HIV infekciju temeljem prikupljenih anamnestičkih podataka o rizičnim spolnim kontaktima i rizičnom stilu života.

## **7. POPIS LITERATURE**

1. Siliciano RF, Greene WC. HIV latency. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011. doi: 10.1101/cshperspect.a007096
2. Southwick F. Infectious Diseases: A Clinical Short Course. 2.izdanje. Sjedinjene Američke Države: McGraw-Hill; 2008.godina.
3. HIV and AIDS Timeline [Internet]. CDC; c2020–1 [ažurirano 6. Veljače 2020.godine; citirano 15. Travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://npin.cdc.gov/pages/hiv-and-aids-timeline#1980>
4. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011. doi: 10.1101/cshperspect.a006841
5. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012. doi: 10.1101/cshperspect.a006965
6. Global HIV&AIDS statistics – 2019 fact sheet [Internet]. UNAIDS; c2020–1 [ažurirano 1. Prosinca 2019.godine; citirano 15. Travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
7. HIV AIDS, Global Health Observatory data repository [Internet]. WHO; c2020–1 [ažurirano 9. Studenog 2019.godine; citirano 16.travnja 2020.] Dostupno na: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.620?lang=en>
8. HIV Stigma [Internet]. CDC; c2020–1 [ažurirano 27. Rujna 2019.godine; citirano 16.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/hiv-stigma/index.html>
9. Antiretroviral Drug Discovery and Development[Internet]. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; c2020-2 [ažurirano 26. Studenog 2018.godine; citirano 17.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development>
- 10.HIV treatment [Internet]. UNAIDS; c2020–1 [ažurirano 1. Prosinca 2019.godine; citirano 17.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.unaids.org/en/topic/treatment>
11. Fattig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE. Global epidemiology of HIV. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(3):323–37.
12. ECDC HIV/AIDS Surveillance Report 2019 – 2018 Data [Internet]. ECDC; c2020–1. [ažurirano 28. Studenog 2019.godine; citirano 18.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2019-2018-data>
13. Epidemiologija AIDS-a i infekcije HIV-om u Hrvatskoj u 2019.godini [Internet]. HZJZ; c2001–20. [ažurirano 27. Studenog 2019.godine; citirano 18.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-aids-a-i-infekcije-hiv-om-u-hrvatskoj-u-2019-godini/>

14. Gökengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue?. *J Virus Erad.* 2016;2(3):156–61.
15. Ronen K, Sharma A, Overbaugh J. HIV transmission biology: translation for HIV prevention. *AIDS.* 2015;29(17):2219–27.
16. Qiaosen C, Ding Z, Yang S, Yuhan L, Xiao G, Feinstein M i sur. Different transmission routes and the risk of advanced HIV disease: A systematic review and network meta-analysis of observational studies. *The Lancet EclinicalMedicine.* 2019. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.003
17. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. *Infect Dis Rep.* 2013. doi: 10.4081/idr.2013.s1.e6
18. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’. *Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother.* 2016;43(3):203–22.
19. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. *Infektologija.* 2.izdanje. Zagreb: Profil; 2011. godina.
20. Miedzinski LJ. Early Clinical Signs and Symptoms of HIV Infection: Delaying progression to AIDS. *Can Fam Physician.* 1992;38:1401–10.
21. Hoenigl M, Green N, Camacho M, Gianella S, Mehta SR, Smith DM i sur. Signs or Symptoms of Acute HIV Infection in a Cohort Undergoing Community-Based Screening. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(3):532–4.
22. Reinhardt SW, Spec A, Meléndez J, Alonzo Cordon A, Ross I, Powderly WG i sur. AIDS-Defining Illnesses at Initial Diagnosis of HIV in a Large Guatemalan Cohort. *Open Forum Infect Dis.* 2017. doi: 10.1093/ofid/ofx249
23. Johnson C, Dalal S, Baggaley R, Hogan D, Parrott G, Mathews R i sur. Diagnostics for HIV diagnosis. In: *Consolidated Guidelines on HIV Testing Services: 5Cs: Consent, Confidentiality, Counselling, Correct Results and Connection.* Geneva: World Health Organization; 2015. p. 91-115.
24. Zulfiqar HF, Javed A, Afroze B, Ali Q, Akbar K, Nadeem T i sur. HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. *Front Public Health.* 2017. doi: 10.3389/fpubh.2017.00032
25. HIV Testing Guidelines [Internet]. CDC; c2020–1 [ažurirano 21. Siječnja 2020.; citirano 20.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/testing.html>
26. Kuritzkes DR. Hematopoietic stem cell transplantation for HIV cure. *J Clin Invest.* 2016;126(2):432–7.

27. Kemnic T, Gulick P. HIV Antiretroviral Therapy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing; c2020–1 [ažurirano 21.travnja 2020.godine; citirano 26.travnja 2020.godine]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>
28. Mothe B, Manzardo C, Sanchez-Bernabeu A, Coll P, Moron-Lopez S, Puertas C M i sur. Therapeutic Vaccination Refocuses T-cell Responses Towards Conserved Regions of HIV-1 in Early Treated Individuals (BCN 01 study). *EClinicalMedicine*. 2019. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.05.009
29. Brett-Major DM, Crowell TA, Michael NL. Prospecting for an HIV vaccine. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2017. doi: 10.1186/s40794-017-0050-4
30. Sadiq U, Venkateswaran S, Guzman N. HIV Prevention Of Opportunistic Infections. U: StatPerals [Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls ublishing; c2020–1 [ažurirano 4.veljače 2020.godine, citirano 26.travnja 2020.godine].Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513345/>

## **8. SAŽETAK**



**Naslov:** Obilježja oboljelih od virusa humane imunodeficijencije (HIV) koji su kratkotrajno liječeni u kliničkom bolničkom centru Split.

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je određivanje epidemioloških i kliničkih obilježja bolesnika oboljelih od HIV-a liječenih u klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2009. godine do 31. prosinca 2018. godine.

**Materijali i metode:** Podatci su prikupljeni retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije u arhivi klinike za infektologiju KBC-a Split. Svi HIV pozitivni pacijenti liječeni na klinici od 1. siječnja 2009. godine do 31. prosinca 2018. godine uključeni su u istraživanje.

**Rezultati:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju najveću učestalost HIV infekcija među muškarcima srednje životne dobi koji su zaraženi putem rizičnih spolnih odnosa (71,4%). Zabilježeni simptomi pri utvrđivanju HIV pozitivnog statusa su povišena tjelesna temperatura, povećani limfni čvorovi, gubitak na tjelesnoj težini i probavne tegobe. Rezultati laboratorijske dijagnostike nespecifični su, gdje su vrijednosti CRP-a, leukocita i brzine sedimentacije jedini zabilježeni otkloni, pri čemu su razine CRP-a i brzina sedimentacije povišene, dok su vrijednosti leukocita smanjene. Mikrobiološka obrada pozitivna je kod pacijenata s razvijenom kliničkom slikom AIDS-a, a dominantni mikroorganizmi su rezistentni ili oportunistički mikroorganizmi poput ESBL K. pneumoniae i E. coli.

**Zaključak:** Zbog nespecifičnosti laboratorijskih testiranja i kliničke slike najveću važnost u postavljanju sumnje na akutnu HIV infekciju ima detaljna anamneza.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of patients infected with human immunodeficiency virus treated briefly at the Clinical Hospital Center Split.

**Objectives:** The objective of this study was to examine the epidemiological and clinical characteristics of HIV positive patients treated at the Clinic for Infectology of the Clinical Hospital Centre in Split from the 1st of January 2009. until the 31st of December 2018.

**Patients, Methods and Materials:** The data was collected examining the medical documentation available in the archive of the Clinic for Infectology. All HIV positive patients treated at the clinic from the 1st of January 2009. until the 31st of December 2018. were included in the study.

**Results:** The epidemiological characteristics of this study indicate the highest incidence of HIV infection among middle-aged men who are infected through risky sexual intercourse (71.4%). Symptoms reported when determining HIV positive status are fever, increased lymph nodes, weight loss, and digestive problems. The results of laboratory testing are nonspecific, with CRP, leukocyte and sedimentation rates being the only deviations recorded. CRP and sedimentation rates were higher while total leukocyte levels were lowered. Microbial tests are positive in patients with advanced AIDS and the dominant microorganisms are resistant or opportunistic microorganisms such as ESBL K.pneumoniae and E.coli.

**Conclusion:** Due to the lack of specificity of laboratory testing and clinical signs and symptoms, taking detailed notes on the patient's medical history and lifestyle information is of paramount importance for suspecting an acute HIV infection and reaching a final diagnosis.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

IME I PREZIME: Karla Bakrač

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 2. prosinca 1995. godine, Republika Hrvatska, Split

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Put Glavičina 2, 21 000 Split

E-ADRESA: karlabakrac1@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2014. – 2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine

2010. – 2014. Četvrta gimnazija Marko Marulić, Split

2002. – 2010. Osnovna škola Skalice, Split

## **RADNO ISKUSTVO:**

Srpanj – rujan 2017.-2019. – sezonski poslovi u ugostiteljstvu

## **AKTIVNOSTI NA FAKULTETU**

2018. godina – Dekanova nagrada Medicinskog fakulteta u Splitu

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

-engleski jezik (B2),

-talijanski jezik (B1)

-njemački jezik (A2)

-vozačka dozvola B kategorije

-rad u programima Microsoft Office (Powerpoint, Excel, Word)

-Windows OS