

PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH OD MALARIJE U KLINICI ZA INFektivNE BOLESTI U PERIODU OD 2009. DO 2018. GODINE

Pleša, Simona

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:948071>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-08-02**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVO

Simona Pleša

**PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH OD MALARIJE U KLINICI ZA INFEKTIVNE
BOLESTI KBC RIJEKA U PERIODU OD 2009. DO 2018. GODINE**

Završni rad

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNDERGRADUATE PROFESSIONAL STUDY OF NURSING

Simona Pleša

**REVIEW OF PATIENTS TREATED OF MALARIA IN THE CLINIC FOR
INFECTIVE DISEASES, CLINICAL HOSPITAL CENTER RIJEKA IN PERIOD
2009-2018.**

Final thesis

Rijeka, 2020.

Mentor diplomskog rada: doc. dr. sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr.med.

Rad obranjen dana: 4. lipnja 2020.

Pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr. med., predsjednik
2. Prof. dr. sc. Biserka Trošelj Vukić, dr. med., članica
3. Izv. prof. dr. sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med., članica

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Đurđici Cekinović-Grbeša, dr. med. te preostalim članovima Povjerenstva. Zahvaljujem se kolegicama, medicinskim sestrama u Klinici za infektivne bolesti koje su mi bile jako velika podrška. Zahvaljujem se svojoj obitelji i svima ostalima koji su bili uz mene. Hvala vam!

Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVO
Vrsta studentskog rada	ZAVRŠNI RAD
Ime i prezime studenta	SIMONA PLEŠA
JMBAG	0351003909

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH OD MALARIJE U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA U PERIODU OD 2009. DO 2018. GODINE
Ime i prezime mentora	doc. dr. sc. ĐURĐICA CEKINOVIĆ GRBEŠA, dr. med.
Datum predaje rada	20. 05.2020.
Identifikacijski br. podneska	
Datum provjere rada	22.05.2020.
Ime datoteke	
Veličina datoteke	
Broj znakova	
Broj riječi	
Broj stranica	

Podudarnost studentskog rada:


Podudarnost (%)	
	15%

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/> XDA
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

Potpis mentora

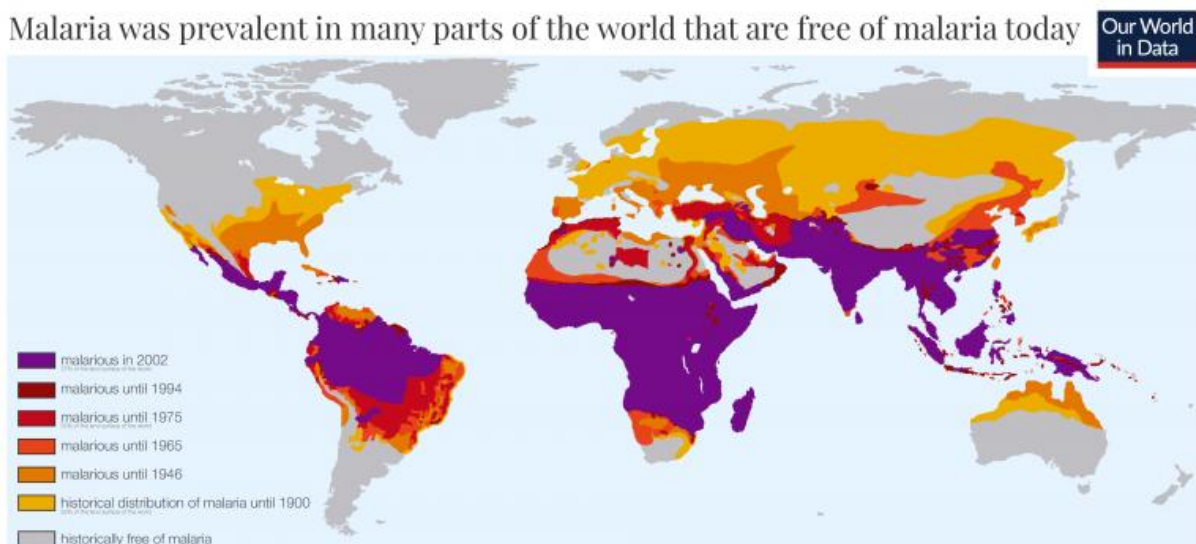


SADRŽAJ

1. UVOD	7
1.1. Povijesni pregled malarije	9
1.1.1. Malarija u Hrvatskoj	10
1.2. Patogeneza malarije	10
1.3. Klinička slika malarije	11
1.4. Dijagnoza malarije	13
1.4.1. Razmaz krvi	14
1.4.2. Serološko dokazivanje malarije	15
1.5. Liječenje malarije	15
1.6. Profilaksa malarije	16
2. CILJ RADA	188
3. ISPITANICI I METODE	19
4. REZULTATI	20
5. RASPRAVA	266
6. ZAKLJUČAK	288
7. SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI NA HRVATSKOM JEZIKU	3129
8. SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI NA ENGLISKOM JEZIKU	30
9. LITERATURA	31
10. PRILOZI	333
10.1. Popis slika	333
10.2. Popis grafikona	333
11. ŽIVOTOPIS	344

1. UVOD

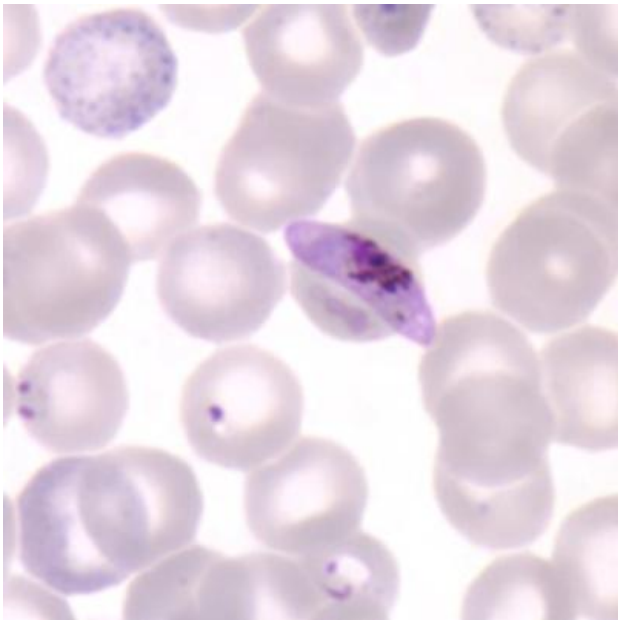
Malarija je infektivna bolest izazvana parazitima iz roda *Plazmodija*, a prenose ju komarci iz roda *Anofela*. S obzirom na široku rasprostranjenost duž tropskih i subtropskih područja svijeta, malarije predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*; WHO) malarija je endemska bolest u više od 80 država (Slika 1.). U 2018. godini prijavljeno je preko 228 milijuna slučajeva malarije od kojih je preko 90 % na afričkom kontinentu. Godišnje od malarije umre preko 400 000 oboljelih, od kojih su više od 60 % u djeca mlađa od 5 godina (1). Zabrinjavajući su podaci da se u zadnjim godinama prati porast incidencije malarije u Indiji te u jugoistočnoj Aziji (1). U Europi je malarija dominantno importirana bolest. Prema podacima Europskog centra za kontrolu i suzbijanje bolesti (engl. *European Center for Disease Control*; ECDC) u razdoblju od 2008. do 2012. godine broj prijavljenih slučajeva malarije u zemljama Europe je iznosio između 5000 i 7000, no s obzirom na povećan priljev migranata iz tropskih i subtropskih područja vjeruje se da je stvaran broj slučajeva malarije i veći od 10 000 (2). U 90-im godinama 20. stoljeća u pojedinim europskim zemljama detektirani su i autohtoni slučajevi malarije kao posljedica zaražavanja lokalnih komaraca krvlju imigranata ili putnika u endemska područja malarije (2). U Republici Hrvatskoj malarija je eradicirana 1964. godine i smatra se importiranom bolešću.



Slika 1. Rasprostranjenost malarije u svijetu tijekom vremena

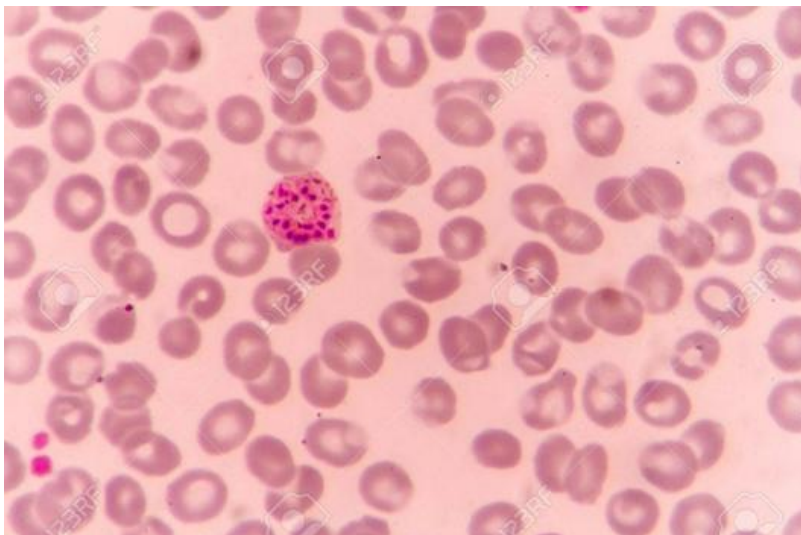
Izvor: ourworldindata.org

Do danas je poznato pet vrsta Plazmodija koji uzrokuju malariju u ljudi: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* i *Plasmodium knowlesi*. Od navedenih najteže kliničke slike malarije uzrokuje *P. falciparum* (slika 2.), dok *P. ovale* i *P. vivax* (slika 3.) mogu uzrokovati rekurentne kliničke slike bolesti i na taj način održavati infekciju u populaciji. Od navedenih Plazmodija *P. falciparum* je najrasprostanjeniji uzročnik malarije u svijetu. *P. malariae* također je široko rasprostranjen duž tropskih i subtropskih područja, ali uzrokuje manji broj slučajeva bolesti u odnosu na *P. falciparum*. *P. vivax* najčešći uzročnik malarije u srednjoj i južnoj Americi, *P. ovale* prisutan je u područjima gdje je rasprostranjen i *P. vivax*, no nešto češće od njega uzrokuje malariju u supsaharskoj Africi, a *P. knowlesi* je dominantni uzročnik malarije u jugoistočnoj Aziji (1).



Slika 2. *Plasmodium falciparum*

Izvor: <https://www.liberaldictionary.com/falciparum-malaria/> (10.12.2019)



Slika 3. *Plasmodium vivax*

Izvor: https://www.123rf.com/photo_65543705_malaria-parasite-p-vivax.html (10.12.2019)

1.1. Povijesni pregled malarije

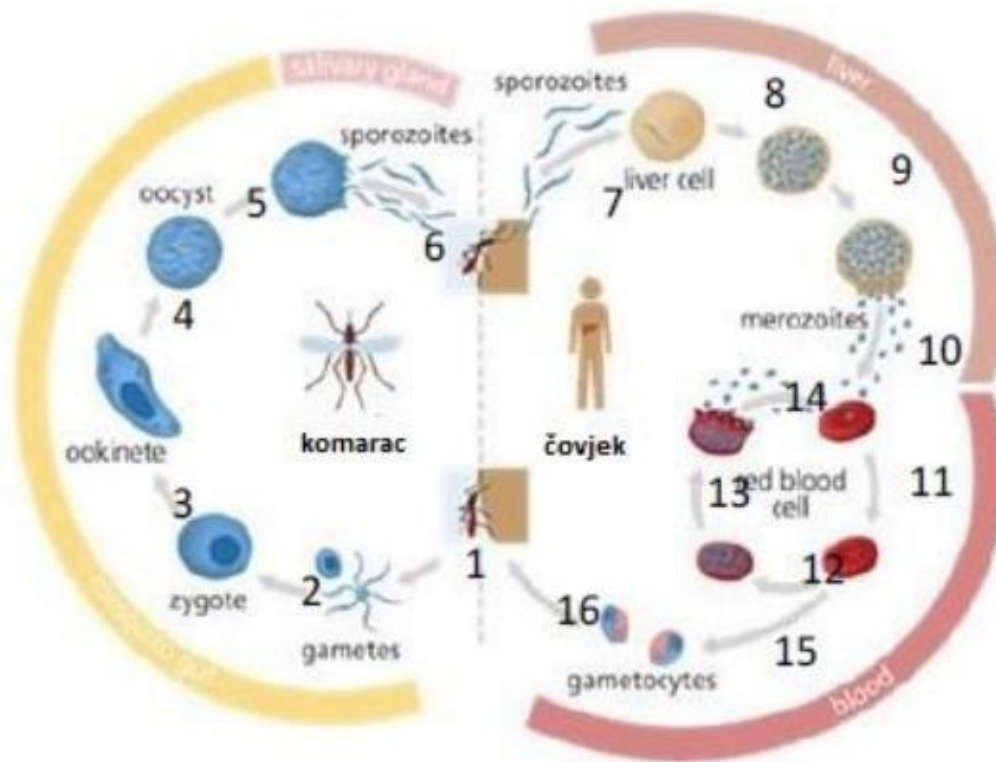
Uzročnik malarije, Plazmodij dokazan je u ostacima komaraca prezerviranim u uzorcima jantara s područja Afrike te se smatra da je bolest potekla s afričkog kontinenta. Određene vrste Plazmodija u suživotu s primatima postale su patogene za brojne životinje, ali i ljude. Smatra se da je *P. falciparum* na čovjeka prešao s gorila, a *P. vivax* na čovjeka s gorila i čimpanzi (3). Malarija kao bolest opisuje se u svim drevnim civilizacijama, počevši još od drevne Kine, oko 2700 godina prije Krista kada je detaljno opisano nekoliko karakterističnih simptoma onoga što će se kasnije nazvati malarijom. Starogrčki zapisi sadrže brojne slučajeve oboljelih, a Hipokrat je opisao glavne simptome – intermitentnu vrućicu, tresavicu i profuzno znojenje u vojnika po povratku iz marševa. Uzročnika malarije dokazao je 6. studenog 1880. godine kirurg francuske vojske Charles Louis Alphonse Laveran stacioniran u Constantineu u Alžiru, primijetivši parazite u krvi pacijenata koji su bolovali od malarije, te je za to otkriće 1907. godine dobio Nobelovu nagradu (2). Tijekom 19. stoljeća započeto je liječenje malarije kininom, a u 20. stoljeću sustavno su se počele provoditi mjere dezisnekcije u svrhu eradikacije komaraca, prenosioca malarije. Najšire korišteni insekticid, diklorodifeniltrikloroetan (DDT), čije je otrovno djelovanje na brojne člankonošce dokazano krajem 30-ih godina 20. stoljeća, od početka 40-ih godina 20. stoljeća uveden je u sustavnu upotrebu u Sjedinjenim Američkim državama, Njemačkoj i Velikoj Britaniji, što je rezultiralo eradikacijom malarije u spomenutim državama. Posljedično, 1955. godine WHO na svom godišnjem sastanku je navela da je DDT primarni alat eradikacije malarije u svijetu (3).

1.1.1. Malarija u Hrvatskoj

Malarija se u područjima Hrvatske opisuje u djelima etnografa i liječnika koji su djelovali i u priobalnim dijelovima Hrvatske, ali i u unutrašnjosti, počevši od početka 19. stoljeća (4). U zapisima se mogu pronaći simptomi malarije (tresavice, glavobolja, povišena tjelesna temperatura, znojenje, žeđanje i opća slabost), povezanost bolesti s ubodima komaraca (etnografske zabilješke o korištenju šatora u dolini rijeke Neretve sa svrhom zaštite od komaraca) te preporuke liječenja (hidracija, kinin) (5) i sprječavanje malarije (isušivanje močvara u Istri) (4). Od 1964. godine, kada su korištenjem DDT iskorijenjeni komarci roda *Anopheles*, prijenosnici Plazmodija, malarija je postala importirana bolest u ovim krajevima.

1.2. Patogeneza malarije

Plazmodiji ostvaruju svoj životni ciklus u vektoru (komarci iz porodice *Anopheles*) i čovjeku. Tijekom navedenog ciklusa Plazmodiji prolaze kroz 10 razvojnih stadija, razmnožavaju se od jednog do 10 000 puta, stvarajući i do preko milijun uzročnika (6). Stupnjevi razvojnog ciklusa Plazmodija prikazani su na slici 4 i označen brojevima od 1 do 16. Ženka komarca tijekom hranjenja usiše krv malarijom zaraženog čovjeka, čime u probavni trakt komarca ulaze spolni oblici parazita; gametociti. Spajanjem mikrogametocita i makrogametocita u želucu komarca nastaje zigota. Zigota se razvija u pokretnu ookinetu koja prolazi kroz stijenku želuca komarca te preko oociste prelazi u sporocistu. Sporocista dospjeva u žlijezde slinovnica komarca gdje se njenim dijeljenjem razvija veliki broj sporozoita koji se otpuštaju u slinu. Ženka komarca pri ugrizu otpušta sporozoite u krv čovjeka (6). Tijekom slijedećih 7-14 dana sporozoiti krvotokom putuju u jetru (egzoeritrocitna faza malarije). U stanicama jetre sporozoiti prelaze u merozoite koji se umnožavaju unutar hepatocita. Puknućem hepatocita merozoiti dospjevaju u krv gdje inficiraju eritrocite. Eritrocitna faza malarije (odgovara kliničkoj slici) traje 48 ili 72 sata u kojoj merozoiti poprimaju oblik prstena i postaju trofozoiti. Dijeljenjem jezgre trofozoita nastaju shizonti, a cijepanjem citoplazme shizonta nastaje 8-24 merozoita. Novonastali merozoiti izlaze iz eritrocita i inficiraju nove eritrocite uzrokujući karakterističnu kliničku sliku intermitentne vrućice. Neki od shizonata stvaraju gametocite koji ulaze u komarca prilikom njegova hranjenja čime se nastavlja spolni ciklus razmnožavanja Plazmodija.



Slika 4. Životni ciklus uzročnika malarije u komarca i čovjeka

Izvor: <https://repositorij.pfst.unist.hr/islandora/object/pfst%3A821/datastream/PDF/view> (30.04.2020)

1.3. Klinička slika malarije

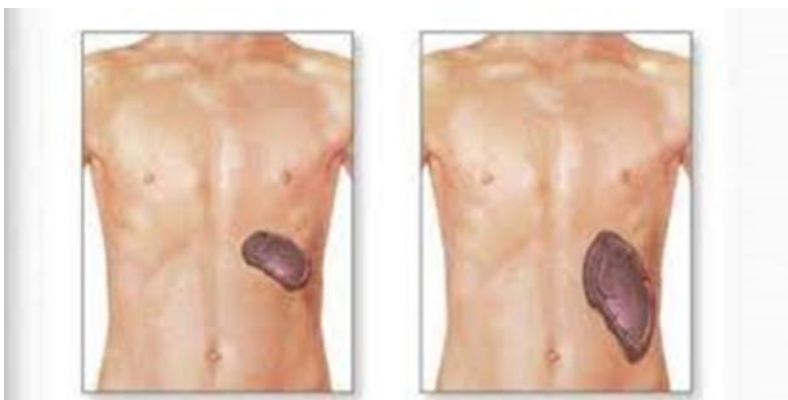
Inkubacija malarije ovisi o vrsti Plazmodija koji uzrokuje infekciju. Najkraću inkubaciju ima *P. falciparum* (oko 9-14 dana) dok kod infekcije *P. malariae* inkubacija može trajati i do mjesec dana. Inkubacija ovisi i o vremenskim uvjetima, tako je pokazano da neki sojevi *P. vivax* u krajevima s umjerenom klimom mogu uzrokovati malariju s inkubacijom duljom i više od godinu dana nakon infekcije.

Klinička slika malarije obilježena je ponavljajućim febrilitetom intermitentnog tipa, glavoboljom, općim algičnim sindromom (bolovima u mišićima i zglobovima), profuznim znojenjem te anemijom i splenomegalijom (uvećanje slezene). Uz splenomegaliju, u velikom broja bolesnika nalazi se i uvećana jetre (7). Klasični paroksizam malarije počinje zimicom, tresavicom i glavoboljom (tzv. „hladni stadij“) nakon čega dolazi do porasta tjelesne temperature, koja može doseći i 41°C (tzv. „topli stadij“). U ovom stadiju, koji obično traje 3-6 sati, febrilan do hiperpirektičan bolesnik je tahikardan (puls je ubrzan), ubrzano diše

(tahipneja), ima izraženu glavobolju, često praćenu i mućninom te izražene bolove u leđima. Nakon završetka „toplog stadija“ bolesnik se poćinje obilno preznojavati uz izraženi umor (tzv. „mokri stadij“). Ovisno o vrsti uzročnika, opisani simptomi javljaju se u pravilnim vremenskim razmacima: tzv. „malaria tertiana“ u bolesnika s *P. ovale*, *P. vivax*, *P. falciparum* u kojima se malarićne atake javljaju svaki treći dan ili „malaria quartana“ u bolesnika inficiranih s *P. malariae* u kojima se malarićne atake javljaju svaki četvrti dan. No ipak, klinićka slika u oboljelih od malarije često nije karakteristićna. Naime, u poćetku bolesti ovi razmaci su vrlo često nepravilni, a u bolesnika s falciparum-malarijom većinom se vidi kontinuirana temperaturna krivulja kao posljedica razaranja svih razvojnih oblika eritrocita.

Kao posljedica razaranja eritrocita, u bolesnika s malarijom razvija se anemija – sljedeći karakteristićni znak malarije. Budući da moće inficirati sve razvojne oblike eritrocita, *P. falciparum* uzrokuje teške oblike anemije. Teški oblici bolesti posljedica su ili velikog razmnoćavanja Plazmodija s poslijedićnom visokom parazitemijom (> 5 %) te posljedica oštećenja malih krvnih ųila razorenim eritorcitima u kojima su se razmnoćavali Plazmodiji. Razoreni eritrociti vezuju se na stjenke malih krvnih ųila (citoadherencija) pri ćemu nastaju mikroinfarkti ili krvarenja.

Uvećana slezена (splenomegalija; slika 4.) postane opipljiva krajem prvog tjedna klinićke bolesti, a kod infekcije *P. falciparum* često i izostaje. Takva slezена zbog svoje mekoće sklona je traumatskoj rupturi. U stanovnika endemskih krajeva koji su višestruko inficirani Plazmodijem slezена postaje uvećana, proćeta vezivnim tkivom i ćvrsta. Ovo stanje kronićne infekcije naziva se tropska splenomegalija. Hepatomegalija (uvećana jetra) obićno slijedi uz splenomegaliju, posebice u malariji uzrokovanoj *P. falciparum* (7).



Slika 5. Splenomegalija

Izvor: <https://www.krenizdravo.rtl.hr/zdravlje/bolesti-zdravlje/povecana-slezena-uzroci-simptomi-i-lijecenje> (20.12.2019.)

Teški oblici malarije uključuju cerebralnu malariju, plućni edem, respiratorni distres, šok, metaboličku acidozu, zatajenje bubrežne ili jetrene funkcije, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, a kao posljedica liječenja kininom može nastati i teška hipoglikemija. Bolesnici s moždanom malarijom mogu imati široki spektar poremećaja stanja svijesti, od razdražljivosti do konvulzija i kome, a fizikalnim preglednom često se nalaze krvarenja u mrežnici oka. U teškom obliku malarije moguć je razvoj šoka (tzv. „ledena malarija“) i teška trombocitopenija. Zbog intravaskularne hemolize izražena je hemoglobinurija; takvo stanje se naziva „crnomokraćna vrućica“, a ovi bolesnici imaju teško oštećenje bubrega. Kao posljedica oštećenja jetre u bolesnika s malarijom razvija se žutica. Dok su teški oblici malarije većinom posljedica infekcije *P. falciparum*, *P. vivax* i *P. malariae* rijetko uzrokuju kompliciranu malariju. Klinička slika infekcije *P. ovale* slična je infekciji *P. vivax*. U infekcijama uzrokovanim *P. malariae* klinička slika je uglavnom blaga, no u neliječenih bolesnika održavajuća parazitemija dovodi do kroničnih oblika bolesti, najčešće kroničnog nefritisa (7). Malarija uzrokovana *P. falciparum* općenito je najteži oblik ove bolesti, zbog već ranije spomenute sposobnosti ovog parazita da inficira sve razvojne stadije eritrocita. Ova vrsta malarije, ukoliko se ne liječi najčešće dovodi do letalnog ishoda, posebice kod neimunih bolesnika, odmah nakon nekoliko dana od pojave simptoma.

Laboratorijske analize krvi u oboljelih od malarije pokazuju ubrzanu sedimentaciju eritrocita, normocitnu hemolitičku anemiju, leukopeniju i rjeđe leukocitozu. Od drugih laboratorijskih anomalija može se pojaviti trombocitopenija, rijetko manja od $50 \times 10^3 /\mu\text{L}$; u urinu febrilna proteinurija (albuminurija), a kod teških infekcija i produženo protombinsko vrijeme te povišene vrijednosti ureje, natrija, kreatinina, hipoglikemija, povišene vrijednosti jetrenih enzima aspartat aminotranferaze (AST) i alanin aminotranferaze (ALT) kao posljedica centrolobularne nekroze jetrenog parenhima kod teške malarije (5).

1.4. Dijagnoza malarije

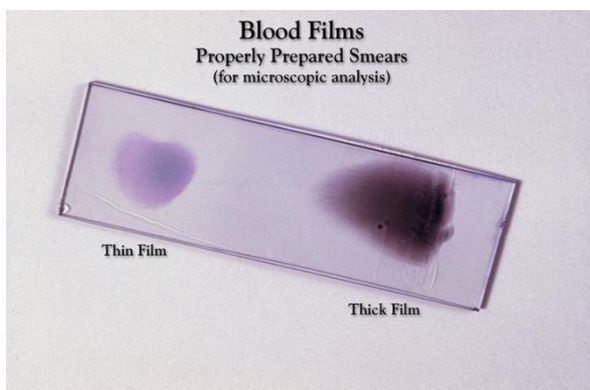
Malarija se, kao i svaka druga parazitarna bolest, najsigurnije dijagnosticira dokazom Plazmodija u mikroskopskim preparatima. S obzirom da je klinička slika malarije odraz eritrocitne faze razvoja Plazmodija, medij za dokaz ovih parazita jest krv. U krvi je važno dokazati uzročnika, diferencirati vrstu Plazmodija koji je uzrokovao malariju i odrediti visinu parazitemije.

1.4.1. Razmaz krvi

U svrhu dijagnoze malarije provodi se metoda mikroskopske pretrage tankog i debelog razmaza (guste kapi) krvi (slika 5.). Bez obzira da li se radi o gustoj kapi ili tankom razmazu krvi, preparati se bojaju Wright-Giemsovom metodom (8,9) i analiziraju pod svjetlosnim mikroskopom koristeći leću povećanja 100x s imerzijskim uljem.

Debeli razmazi krvi (gusta kap) dobivaju se razmazivanjem velike kapi krvi iz jagodice prsta na predmetnom stakalcu. U tako pripremljenom preparatu eritrociti su gusto smješteni u nepravilnim slojevima što omogućuje lakše dokazivanje Plazmodija. Ukoliko u početnom debelom razmazu krvi nije dokazan Plazmodij, a visoka je klinička sumnja da se radi o malariji, u svrhu dokaza uzročnika razmazi se moraju ponavljati svakih 4 do 6 sati tijekom minimalno tri uzastopna dana. Vrsta Plazmodija se određuje prema karakterističnim oblicima zaraženih eritrocita i oblika parazita u tim razmazima. Izrazito je važno odrediti vrstu Plazmodija koji je uzrokovao malariju jer to određuje način liječenja i ishod bolesti.

Za razliku od gustog razmaza, tanki razmaz se prije bojenja fiksira u metanolu te je isti manje osjetljiv od debelih razmaza za dokaz uzročnika, no neophodan je, i osjetljiviji za identifikaciju Plazmodija te za određivanje visine parazitemije. Visina parazitemije direktno određuje stupanj težine malarije, a time i terapijski pristup. Najjednostavnija primjenjivana metoda određivanja stupnja parazitemije jest brojanje zaraženih eritrocita na 1000 eritrocita u vidnom polju (8,9). Nakon uspostavljanja dijagnoze malarije najbitnije je ustanoviti radi li se o infekciji *P. falciparum*, zbog odluke o primjeni antimalarika. U razmazu kod falciparum malarije naći će se pretežno mali prstenovi, prstenovi s dvije jezgre, više prstena u jednom eritrocitu, a u periferiji se neće naći ameboidni oblici i shizonti. U iznimnim slučajevima mogu se uočiti gametociti oblika poput banana.



Slika 6. Razmaz tankog i gustog sloja krvi

Izvor: https://id.m.wikipedia.org/wiki/Berkas:Blood_film_01.jpg (28.12.2019)

Danas su u širokoj uporabi brzi dijagnostički testovi dokazivanja malarije (engl. *Rapid Diagnostic Tests*; RDTs) koji se baziraju na imunokromatografskoj metodi dokazivanja antigena Plazmodija u krvi bolesnika. Antigeni koji se dokazuju su tip 2 histidinom bogatog proteina (engl. *histidine-rich protein 2*; HRP2) te enzimi *Plasmodium* laktat dehidrogenaza (pLDH) i aldolaza (1). Testovi kojima se dokazuje HRP2 služe samo za dijagnostiku malarije uzrokovane *P. falciparum*. Testovima koji dokazuju pLDH ili aldolaza može se dijagnosticirati malarija uzrokovana svim vrstama Plazmodija, no ne može se diferencirati pojedini uzročnik (1). Ovaj podatak je važan u geografskoj distribuciji brzih testova uvažavajući rasprostranjenost pojedinih subpopulacija Plazmodija.

1.4.2. Serološko dokazivanje malarije

Serološkim testovima se dokazuju protutijela specifična za pojedine antigene Plazmodija u serumu bolesnika. Najčešće se koriste imunofluorescentni test (IFT) i indirektna hemaglutinacija (IHA) (7). Serološke analize općenito nemaju velikog utjecaja u dijagnostici malarije, eventualno u bolesnika koji primaju antimalarike, obradi dobrovoljnih davaoca krvi te u epidemiološkim istraživanjima (5).

1.5. Liječenje malarije

Svaki febrilni bolesnik s anamnezom boravka u endemskim područjima malarije mora biti obrađen sa svrhom dokaza ili isključivanja malarije, a ovisno o kliničkoj slici antimalaričnu terapiju treba primijeniti i empirijski, prije definitivno dokazane infekcije. Promptna dijagnostika i pravovremeni početak liječenja malarije važan je zbog mogućnosti brzog razvoja teških oblika malarije u infekcija s *P. falciparum* ili *P. knowlesi*, koji ako se ne liječe mogu završiti letalno. Liječenje malarije uzrokovane *P. vivax* i *P. ovale* potrebno je zbog eradikacije hipnozoita u jetri bolesnika, a koji su rezlog relapsirajućih oblika bolesti (1).

Liječenje malarije danas ovisi o osjetljivosti Plazmodija na određene antimalarike. Kinin je najstariji antimalarični lijek, no zbog toksičnosti se danas rijetko upotrebljava. Klorokin i hidrosiklorokin lijekovi su izbora za liječenje malarije uzrokovane *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* i *P. knowlesi*, dok je *P. falciparum* rezistentan u većini endemskih područja. Malarija uzrokovana *P. falciparum* danas se primarno liječi derivatima artemizina (artesunat, artemeter, te kombinacije artemetera i lumefantrina ili artesunata s pirimetaminom, amiodakvinom ili meflokinom). Artemizininski derivati imaju snažno shizontocitno

djelovanje i jednako su uspješni u liječenju blažih oblika bolesti i teške malarije. Mehanizam djelovanja artemizininina do danas nije u potpunosti razjašnjen, no čini se da ovaj endoperoksid vezanjem na molekulu hema u eritrocitima potiče nastajanje slobodnih radikala koji oštećuju membranu Plazmodija i na taj način dolazi do razaranja shizonta (10). Dok se lakši oblici malarije uzrokovane *P. falciparum* liječe peroralnim lijekovima (artemeter-lumefantrin), atovakvon-progvanil), teške malarije liječe se parenteralno artesunatom (1). Područja u kojima je *P. falciparum* još uvijek osjetljiv na klorokin jesu središnja Amerika istočno od Panamskog kanala, Haiti i Dominikanska Republika te većina zemalja Srednjeg istoka te se u navedenim geografskim područjima preparati klorokina preporučuju za liječenje falciparum malarije (14).

1.6. Profilaksa malarije

Javnozdravstvene i sanitarne mjere sprječavanja malarije provode se uništavanjem komaraca i isušivanjem močvarnih područja. No s obzirom na i dalje endemsku prisutnost malarije u tropskim i subtropskim područjima vrlo je važna edukacija putnika u navedena područja. Ovisno o riziku prijenosa i vrsti Plazmodija koje se nalazi u odabranom području putovanja, svi putnici trebaju uzeti odgovarajuće lijekove prije, za vrijeme i nakon boravka u endemskom području (11). Lijekovi izbora jesu klorokin, meflokin, doksiciklin ili atovakvon-progvanil. Shemu uzimanja profilakse treba poštovati i uzimati prema preporukama, inače neće biti učinkovita. Vrsta antimalarika će se odrediti prema:

- osobi (trudnice, djeca, podnošenje lijekova, osobe sa psorijazom i nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze)
- vremenu zadržavanja u endemskom području (terapija se može uzimati 1 puta tjedno kroz 4 tjedna ili 1x dnevno kroz sedam dana)
- najzastupljenijoj vrsti Plazmodija u području u koje se putuje
- mogućoj rezistenciji (11)

Važno je spomenuti da uz kemoprofilaksu, sprečavanje malarije može se provoditi i na osobnoj razini pravilnim ponašanjem:

- izbjegavati boravak na otvorenom u sumrak i ranu zoru (vrijeme najveće aktivnosti komaraca)

- nošenje lagane odjeće dugih rukava i svijetlih boja
- primjena repelenata (sredstva za odbijanje komaraca)
- postavljanje zaštitnih mreža na prozore i vrata, te oko kreveta za spavanje
- tretiranje insekticidima (12).

Do sada nije razvijeno cjepivo protiv malarije u širokoj upotrebi, no brojna su klinička istraživanja mogućih antimalaričnih vakcina u tijeku, sve sa svrhom prevencije ove endemske bolesti (13).

2. CILJ RADA

Cilj ovoga rada bio je prikazati tijek bolesti i liječenja bolesnika od malarije hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka, u razdoblju od 2009. do 2018. godine. Analizirana je etiologija malarije, visina parazitemije, težina kliničke slike te tijek liječenja. Naglasak istraživanja bio je na prepoznavanju nespecifičnih simptoma bolesti kao i karakterizaciji tijeka bolesti, uzimajući u obzir da se radi o bolesnicima koji nisu stanovnici endemskih područja i mogu razviti tešku kliničku sliku malarije s brojnim komplikacijama.

Istraživanje je retrospektivno, podaci su dobiveni uvidom u medicinsku dokumentaciju hospitaliziranih bolesnika koristeći sustav IBIS-a te uvidom u arhivirane povijesti bolesti. Uvjet za sudjelovanje u istraživanju bio je da su osobe hospitalizirane zbog dijagnoze malarije. Istraživanje je provedeno poštujući bioetičke principe prikupljanja podataka sa svrhom očuvanja privatnosti ispitanika.

3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni bolesnici koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka zbog malarije u periodu od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2018. godine.

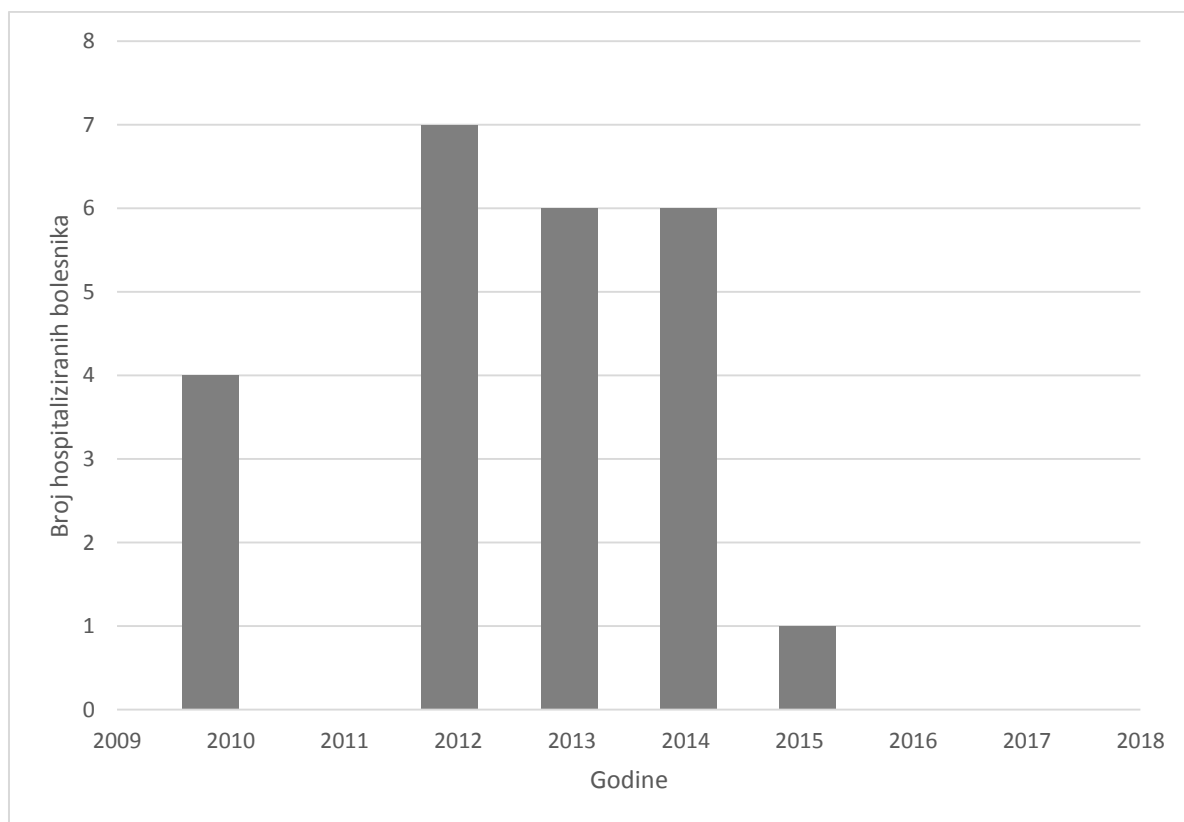
U ispitivanje je uključeno 24 ispitanika, a odabrani na temelju otpusne dijagnoze. Medicinski podaci o ispitanicima su dobiveni uvidom u arhivu povijesti bolesti pacijenata pohranjenoj u Klinici za infektivne bolesti sukladno odobrenju Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Analizirani medicinski podaci uključivali su kliničke simptome bolesti, epidemiološke podatke putovanja i boravka u endemskim područjima malarije, laboratorijske analize te primijenjenu antimalaričnu terapiju.

Statistička obrada podataka napravljena je deskriptivnom analizom u programu *Microsoft Excel*.

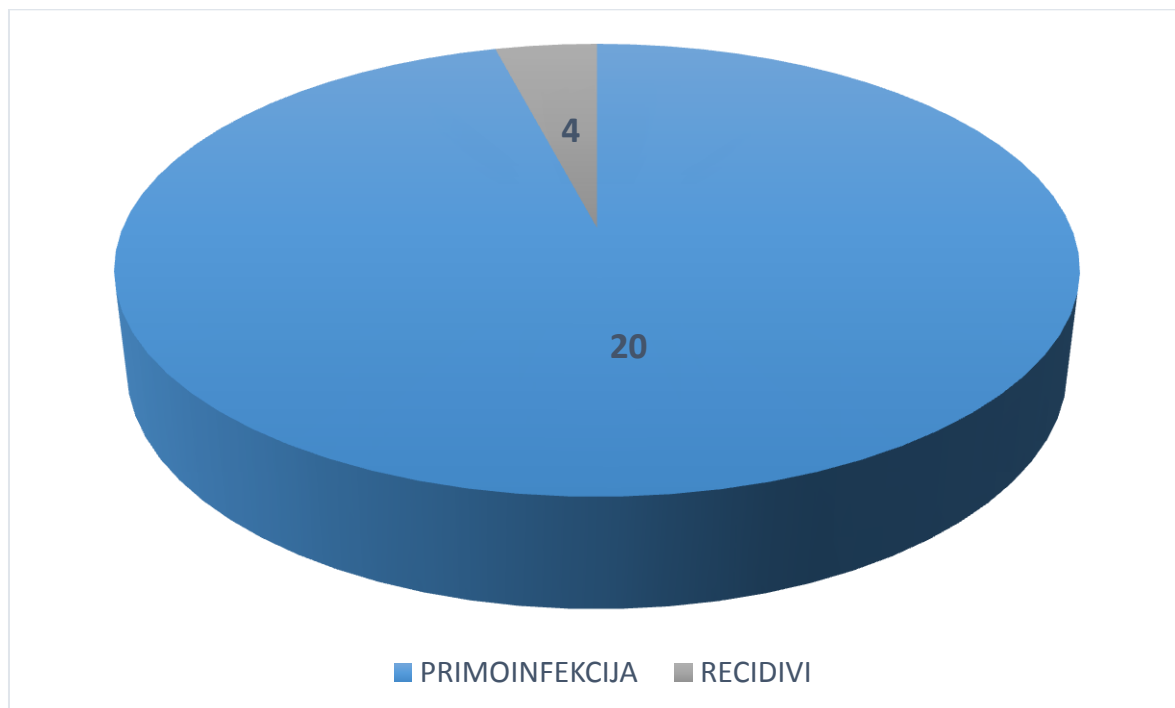
4. REZULTATI

U periodu od 2009. do 2018. u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka zbog malarije je ukupno hospitalizirano 24 bolesnika. Najveći broj oboljelih bio je u 2012. godini kada je hospitalizirano 7 slučajeva malarije (Grafikon 1.), dok u 2011., 2016., 2017. i u 2018. nije bilo slučajeva malarije među hospitaliziranim bolesnicima. Svi oboljeli su bili muškog spola, najstariji bolesnik imao je 57 godina, a najmlađi 21 mjesec, s medijanom dobi 37,5 godina.



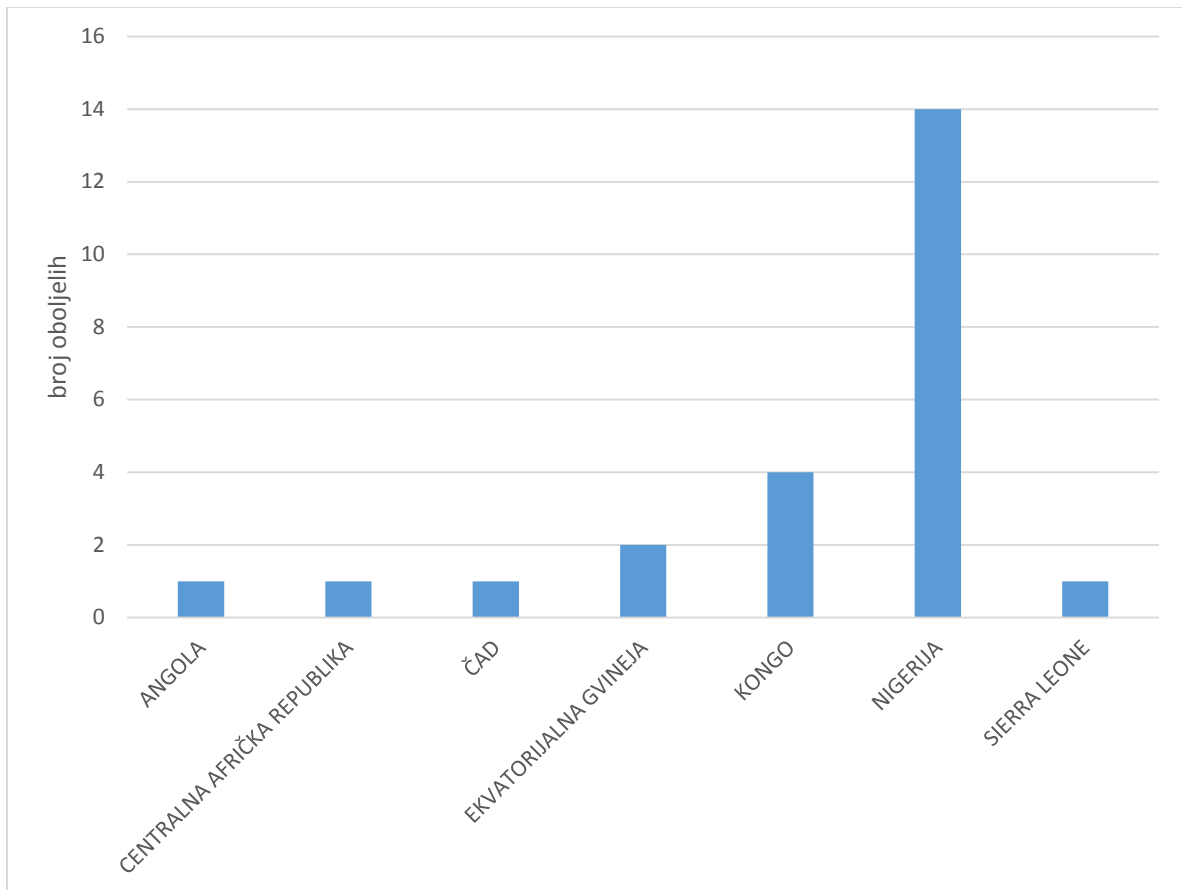
Grafikon 1. Prikaz broja bolesnika hospitaliziranih zbog malarije u razdoblju od 2009. do 2018. u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka.

Važno je napomenuti da od 24 hospitalizirana bolesnika u navedenom periodu, 4 bolesnika su hospitalizirana zbog recidiva malarije uzrokovane *P. falciparum*. (Grafikon 2.).



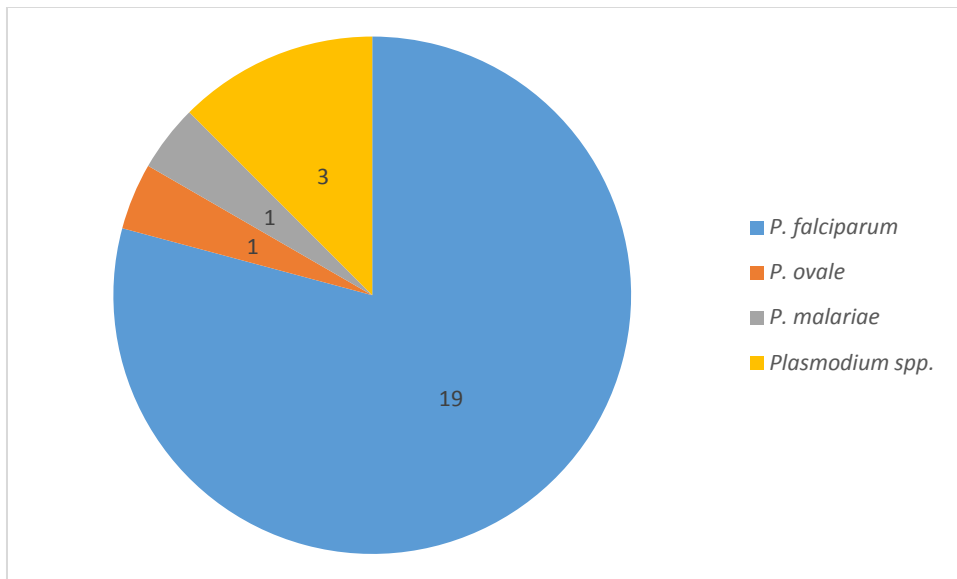
Grafikon 2. Udio recidivirajućih slučajeva malarije u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018.

Prema epidemiološkim podacima izvora zaraze najveći broj oboljelih; njih 14, dolazi iz Nigerije; četiri bolesnika boravila su u Kongo, dvije osobe u Ekvatorijalnoj Gvineji, a po jedan bolesnik u Angoli, Centralnoj Afričkoj republici, Čadu i Sierra Leoneu (Grafikon 3.). Iz anamnestičkih podataka dobivene su informacije da je razlog putovanja u endemske krajeve najčešće bio poslovne prirode, no neke osobe su bile i rodnom iz endemskih područja.



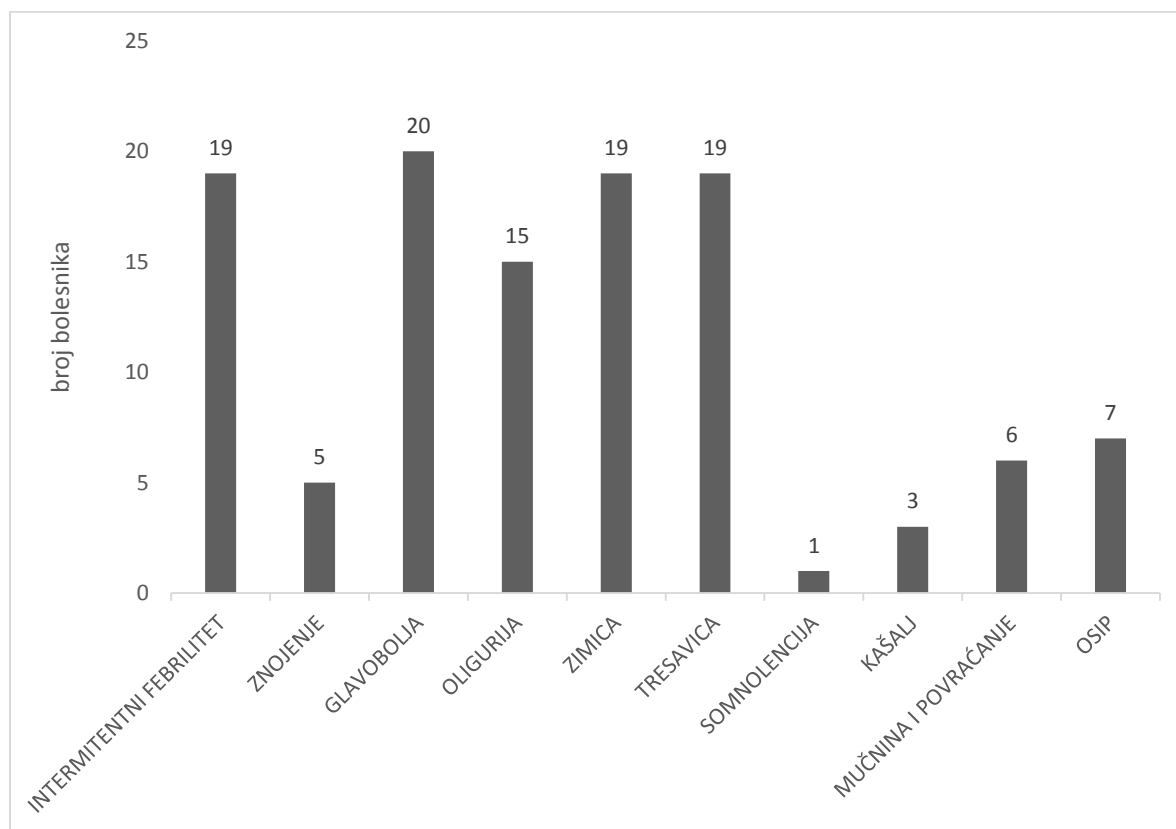
Grafikon 3. Države u kojima su bolesnici, liječeni u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018., akvirirali malariju.

U analizi etiologije uzročnika malarije kod 19 bolesnika u razmazu krvi dokazan je *P. falciparum*, po jedan bolesnik obolio je od malarije uzrokovane *P. malariae* i *P. ovale*, a u tri bolesnika, unatoč ponavljajućim mikroskopskim analizama, nije bilo moguće odrediti o kojem se uzročniku malarije radi te su otpušteni s dijagnozom malarije uzrokovane *Plasmodium spp.*



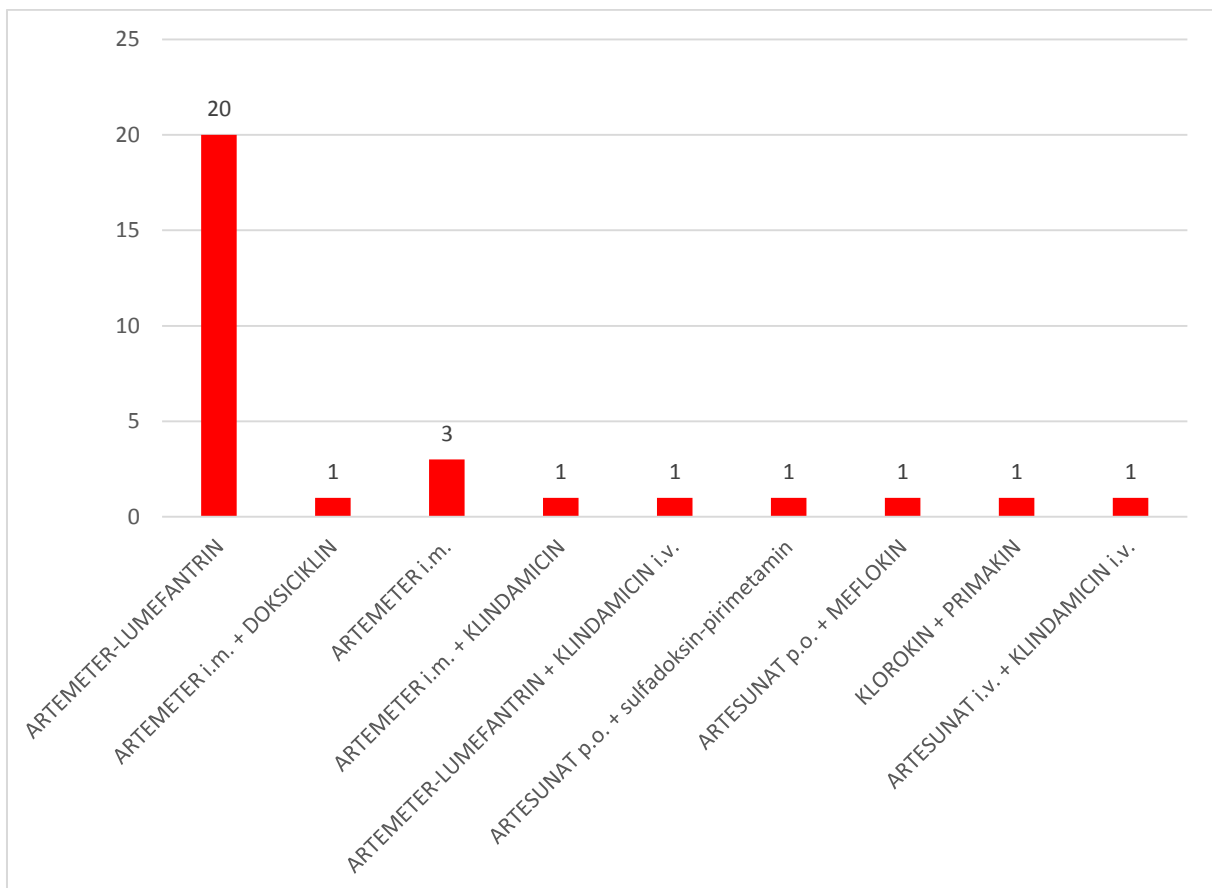
Grafikon 4. Prikaz etiologije malarije u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.

Od simptoma koje su navodili hospitalizirani bolesnici najveći broj (njih 19) je imalo intermitentni febrilitet praćen zimicom i tresavicom, što su tipični simptomi malarije. Potom su najčešće opisivani simptomi bili jaka glavobolja, izrazito znojenje, oligurija, respiratorne smetnje, osip i gastrointestinalne smetnje, a jedan bolesnik bio je somnolentan.



Grafikon 5. Klinička slika bolesnika hospitaliziranih zbog malarije u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.

Najveći broj bolesnika, njih 20, bili su liječeni peroralnom kombinacijom artemetera i lumefantrina. U šest bolesnika je zbog teške kliničke slike malarije započeto parenteralno liječenje derivatima artemisinina (artemeter i.m. ili artesunat i.v.), od kojih je kod njih pet završeno peroralnim artemeter-lumefantirnom, a kod jednog oboljelog je liječenje u potpunosti provedeno artemeterom i.m. Bolesnik s malarijom uzrokovanom *P. ovale* liječen je klorokinom te potom primakvinom. Antibiotici koji su korišteni u liječenju teških oblika falciparum-malarije uz antimalarike bili su i doksiciklin i parenteralni klindamicin (Grafikon 6.). U 8-ero bolesnika je uz antimalarike provedeno empirijsko liječenje suspektne bakterijemije ceftriaksonom. Svi bolesnici su uspješno izliječeni.



Grafikon 6. Prikaz antimalarika korištenih u liječenju bolesnika hospitaliziranih zbog malarije u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.

5. RASPRAVA

Malarija u cijelom svijetu još uvijek predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Endemsko pojavljivanje bolesti uz značajan pobol djece i trudnica čini ovu bolest jednim od prioriteta u sprječavanju i liječenju na globalnoj razini. Iako se malarija smatra endemskom bolesti manje razvijenih dijelova svijeta, importirani slučajevi kontinuirano se registriraju u državama razvijenog svijeta, dominantno zbog kontinuiranog rasta međunarodne trgovine i putovanja, a u posljednjim godinama i porastom migracija ljudi (1). Istraživanje u razdoblju od 2009. do 2018. godine u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka pokazalo je da su svi oboljeli od malarije importirani slučajevi iz zemalja Afrike u kojima su boravili zbog potrebe svog posla, a tek troje bolesnika su bili porijeklom iz supsaharske Afrike. S obzirom da se radi o importiranim slučajevima važan podatak u anamnezi naših hospitaliziranih bolesnika bila je kemoprofilaksa malarije, koja je visoko preporučljiva od strane WHO za putnike u endemska područja. Nažalost, nitko od ispitanika nije koristio antimalarike u kemoprofilaksi iako su boravili u visoko rizičnim područjima Afrike.

Najčešći uzročnik malarije u svijetu danas je *P. falciparum*, dok su ostali uzročnici različito zastupljeni u određenim dijelovima svijeta (*P. knowlesi* dominantno u JI Aziji, *P. ovale* i *P. vivax* u Srednjoj i Južnoj Americi). Tako je sukladno i u ovom istraživanju pokazano da je najviše infekcija uzrokovano *P. falciparum*, a po jedan bolesnik bio je zaražen *P. ovale* te *P. malariae*. S obzirom da je među bolesnicima bilo nekoliko bolesnika koji su dulje vrijeme boravili u endemskom području (jedan bolesnik je živio u Nigeriji tijekom 12 godina) ili su rodom iz endemskih područja, nije bilo za iznenaditi da se u tri slučaja mikroskopiranjem razmaza krvi nije uspio odrediti uzročnik te su ti bolesnici liječeni od malarije uzrokovane *Plasmodium spp.* Štoviše, postojao je anamnestički podatak u dvoje bolesnika da su u djetinjstvu oboljeli od malarije. Na područjima Afrike i Južne Amerike malarija je još uvijek jedna od zastupljenijih smrtonosnih bolesti kojoj pogoduje tamošnja klima, velika gustoća naseljenosti i ekonomske prilike. Sve to pogoduje obolijevanju velikog broja ljudi i velikom broju žrtava. U svojim godišnjim izvještajima WHO je objavio postupno smanjene stope smrtnosti od malarije, no unazad samo jedne godine od malarije je umrlo skoro pola milijuna ljudi (1).

Simptomi malarije u promatranoj skupini tipični su za kliničku sliku malarije; od intermitentne temperature, popraćene zimicom i tresavicom, do glavobolje, mučnine, profuznog znojenja. Važno je napomenuti da je u svih bolesnika postavljena sumnja na

malariju te je uz promptnu dijagnostiku pravovremeno započeto antimalarično liječenje, što je svakako pridonijelo podatku da nije bilo komplikacija malarije u hospitaliziranih bolesnika. U današnje vrijeme postoji veliki broj antimalarika, ali problem u liječenju predstavljaju i sve veće otpornosti parazita prema pojedinim lijekovima (12). Profilaksa malarije bitna je mjera sprečavanja širenja zaraze kao i edukacija o drugim metodama širenja zaraze. Bolesnik s malarijom može proći kroz brze i nagle zdravstvene promjene i nužno je u dijagnostičko-terapijskim postupcima kontinuirano voditi brigu o mogućim komplikacijama i pogoršanju zdravstvenog stanja kod takvih bolesnika.

6. ZAKLJUČAK

Iz ovog istraživanja mogu se proizvesti sljedeći zaključci:

- u periodu od 2009. do kraja 2018. godine u Klinici za infektivne bolesti bila su 24 slučaja oboljenja od malarije.
- najstariji oboljeli imao je 57 godina, a najmlađi oboljeli bolesnik 21 mjesec.
- epidemiološkom analizom dokazano je da je najveći broj bolesnika boravio u Nigeriji.
- kod većine bolesnika uzrok malarije bio je *P. falciparum*.
- klinička slika uključivala je intermitentnu vrućicu, tresavicu, glavobolju, rjeđe znojenje, oliguriju, respiratorne i gastrointestinalne smetnje, te neurološke ispade.
- derivati artemisininina su najčešće korišteni antimalarici u liječenju.
- svi bolesnici uspješno su izliječeni.

7. SAŽETAK

Malarija kroz dugi niz godina predstavlja veliki javno zdravstveni problem tropskih i subtropskih područja svijeta. Kontinuiranim povećanjem globalne trgovine i putovanja te rastom privlačnosti tropskih destinacija u globalnom turizmu kao dio javnozdravstvene zaštite uvedena je posebna profilaksa za osobe koje putuju na destinacije unutar endemskih područja malarije.

Cilj ovoga rada bio je prikazati tijek bolesti i liječenja bolesnika od malarije koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra u Rijeci u razdoblju od 2009. do 2018. godine. Analizirala se etiologija malarije, visina parazitemije, težina kliničke slike te tijek liječenja. Naglasak istraživanja bio je na prepoznavanju nespecifičnih simptoma bolesti kao i karakterizaciji tijeka bolesti uzimajući u obzir da se radi o bolesnicima koji nisu stanovnici endemskih područja i mogu razviti tešku kliničku sliku malarije s brojnim komplikacijama.

Rezultati su pokazali da su oboljeli samo muškog spola, dominantno radno sposobni ljudi, koji su boravili ili porijeklom iz endemskih područja malarije. Klinička slika bolesti bila je karakteristična sa specifičnim simptomima za malariju. Najčešći uzrok infekcije bio je *P. falciparum*, a svi oboljeli su uspješno izliječeni.

Ključne riječi: malarija, *Plasmodium falciparum*, endemsko područje

8. SUMMARY

For many years, malaria has been a major health problem and has been associated mainly with the tropics and sub-tropics. Due to rising global economy and travel, as well as attractiveness of tropical destinations in tourism, special prophylaxis has also been introduced as part of public health care for people who are traveling to destinations in endemic areas.

Aim of this research was to present the course of disease and treatment of patients with malaria who were hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases, Clinical Hospital Center Rijeka in period from 2009 to 2018. The etiology of malaria, level of parasitemia, clinical presentation of the disease and course of treatment were analyzed. Emphasis of the research was on recognition of non-specific symptoms of the disease as well as characterization of the disease course, considering that these were patients who weren't residents of endemic areas and can develop severe clinical presentation of malaria with numerous complications.

The results showed that in the observed period there were only male affected, with history of travel or residency in malaria endemic areas, presented with specific malaria symptoms. The most common cause of infection was *P. falciparum*, and all patients were successfully treated with antimalarics.

Keywords: malaria, *Plasmodium falciparum*, endemic area

9. LITERATURA

1. World Health Organization. World Malaria Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Kousoulis A i sur. Malaria in Laconia, Greece, then and now: a 2500-year-old pattern. *J Infect Dis.* 2013.;1:8–11.
3. The History of Malaria – MALARIA.com [Internet]. [citirano 04. veljača 2020.]. Dostupno na: <http://www.malaria.com/overview/malaria-history>
4. Perić D i sur. Malarija u Hrvatskoj. *Lijec Vjesn.* 2000.;122(3–4):51–5.
5. Begovac J i sur. *Infektologija.* Zagreb: Profil; 2008. 682–688 str.
6. Guidelines for Malaria Prevention Onboard Merchant Ships Guidelines for Malaria Prevention Onboard Merchant Ships Content [Internet]. [citirano 10. svibanj 2020.]. Dostupno na: www.seafarershealth.org
7. Costa F, Lopes S, Ferrer M, Leite J, Martin-Jaular L, Bernabeu M, i ostali. On cytoadhesion of *Plasmodium vivax*: Raison d’etre? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011.;106:79–84.
8. Cox-Singh J, Hiu J, Lucas S, Divis P, Zulkarnaen M, Chandran P, i ostali. Severe malaria—A case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: A case report. *Malarija J.* 2010.;9:10.
9. Collins W, Jeffery G. *Plasmodium malariae*: Parasite and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2007.;20:579–92.
10. Jefford C. Synthetic peroxides as potent antimalarials. News and views. *Curr Top Med Chem.* 2012.;5(3):373–99.
11. Hegengougen, K.H Hackethal V, Vivek P. The behavioural and social aspects of malaria and its control. WHO. 2003.
12. Ferrao J., Mendes M., Painho M. Modelling the influence of climate on malaria occurrence in Chimoio Municipality, Mozambique. *Parasit Vectors.* 2012.;10(206).
13. Salamanca DR i sur. *Plasmodium falciparum* Blood Stage Antimalarial Vaccines: An Analysis of Ongoing Clinical Trials and New Perspectives Related to Synthetic

Vaccines. *Front Microbiol.* 2019.;3(10).

14. CDC Treatment guidelines; Treatment of malaria (Guidelines for Clinicians);
dostupno na <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>

10. PRILOZI

10.1. Popis slika

Slika 1. Rasprostranjenost malarije u svijetu tijekom vremena	7
Slika 2. <i>Plasmodium falciparum</i>	8
Slika 3. <i>Plasmodium vivax</i>	9
Slika 4. Životni ciklus uzročnika malarije u komarca i čovjeka	11
Slika 5. Splenomegalija.....	12
Slika 6. Razmaz tankog i gustog sloja krvi	14

10.2. Popis grafikona

Grafikon 1. Prikaz broja bolesnika hospitaliziranih zbog malarije u razdoblju od 2009. do 2018. u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka.....	20
Grafikon 2. Udio recidivirajućih slučajeva malarije u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine	21
Grafikon 3. Države u kojima su bolesnici, liječeni u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018., akvirirali malariju.	22
Grafikon 4. Prikaz etiologije malarije u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.....	23
Grafikon 5. Klinička slika bolesnika hospitaliziranih zbog malarije u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.	24
Grafikon 6. Prikaz antimalarika korištenih u liječenju bolesnika hospitaliziranih zbog malarije u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.....	25

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Simona Pleša

Datum rođenja: 14.04.1988.

Mjesto rođenja: Virovitica, Republika Hrvatska

Adresa: Giuseppe Carabino 4, 51000 Rijeka

E-mail: simona232011@hotmail.com

OBRAZOVANJE:

2003. - 2007. Medicinska škola u Osijeku, smjer medicinska sestra – tehničar

2016. – 2019. Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci

RADNO ISKUSTVO

Listopad 2007. – listopad 2008. Klinički bolnički centar Osijek, medicinska sestra – tehničar, pripravnik, volonter.

svibanj 2009. Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za infektivne bolesti, medicinska sestra – tehničar.

OSOBNNE VJEŠTINE

Rad na računalu s uporabom komercijalnih softverskih paketa i korištenjem interneta.

Služim se engleskim jezikom. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.