

# Teške infekcije središnjeg živčanog sustava u bolesnika zaraženih HIV-om

---

Stupin, Višnja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:127325>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Višnja Stupin**

**Teške infekcije središnjeg živčanog sustava u  
bolesnika zaraženih HIV-om**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KRATICA**

**SŽS** – središnji živčani sustav

**HIV** – human immunodeficiency virus

**AIDS** – acquired immunodeficiency syndrome

**ART** – antiretroviral therapy

**MSM** – men who have sex with men

**CCI** – Charlson commorbidity index

**CDC** – Centers for Disease Control and Prevention

**CMV** – Citomegalovirus

**JIL** – jedinica intenzivnog liječenja

**KNBF** – kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije

**mRS** – modified Rankin Scale/ Score

**PCP** – Pneumocystis jirovecii pneumonia

**SMS-ICU** – Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit

**GCS** – engl. Glasgow coma scale, hrv. Glasgowska ljestvica kome

**BBB** – engl. blood-brain barrier, hrv. krvno-moždana barijera

**CSF** – engl. cerebrospinal fluid, hrv. cerebrospinalni likvor

**CT** – engl. computed tomography, hrv. kompjutorizirana tomografija

**MR** – engl. magnetic resonance, hrv. magnetska rezonancija

## **SADRŽAJ**

<b>SAŽETAK .....</b>	
<b>SUMMARY.....</b>	
<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>3</b>
<b>3. REZULTATI .....</b>	<b>7</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>20</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>24</b>
<b>ZAHVALE .....</b>	<b>25</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>26</b>

## SAŽETAK

### Teške infekcije središnjeg živčanog sustava u bolesnika zaraženih HIV-om

Teške infekcije SŽS-a u bolesnika zaraženih HIV-om imaju visok morbiditet i mortalitet čak i u eri primjene ART-a. Mogu biti uzrokovane oportunističkim patogenima, samim djelovanjem HIV-a ili nastati u sklopu sindroma imunološke inflamatorne rekonstitucije (engl. Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS).

U ovom istraživanju obuhvatili smo HIV-om zaražene bolesnike liječene zbog teških infekcija SŽS-a u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, od 1.1.1996. do 31.12.2021. godine. Prikupljeni su opći demografski i epidemiološki podaci te značajke vezane uz HIV infekciju i intenzivno liječenje. Bolesnike smo podijelili u tri skupine, ovisno o prethodnoj primjeni ART-a, na novodijagnosticirane, bolesnike koji su adherentno primjenjivali ART i bolesnike koji su znali svoj HIV status, ali nisu adherentno uzimali terapiju. Dakle, promatrali smo vrstu infekcije, AIDS definirajuće bolesti te ishode liječenja za navedene skupine bolesnika. Od ukupno 98 HIV-om zaraženih osoba liječenih na Zavodu, 29 bolesnika (29.6%) liječeno je zbog infekcije SŽS-a. Među našim bolesnicima najviše je bilo novodijagnosticiranih osoba (20, 69.0%), odnosno kasnih prezentera koji su uglavnom obolijevali od oportunističkih infekcija i imali razne AIDS definirajuće bolesti. Ishodi kliničkog liječenja ovih bolesnika bili su nepovoljni i praćeni visokom smrtnosti (50.0%). Bolesnici zaraženi HIV-om koji su bili neadherentni u liječenju ART-om također su imali visoku smrtnost. Najbolji ishodi liječenja opaženi su kod bolesnika koji su adherentno koristili ART. Ti su bolesnici imali 100%-tno preživljenje i bolji oporavak funkcionalnog statusa tijekom praćenja, opisanog pomoću modified Rankin Scale (mRS).

**Ključne riječi:** HIV, AIDS, SŽS infekcije, kasni prezenteri, ART, intenzivno liječenje, ishodi

## SUMMARY

### **Severe central nervous system infections in patients infected by HIV**

Severe central nervous system infections in HIV-infected patients have high morbidity and mortality even in the era of ART. They can be caused by opportunistic pathogens, the action of HIV itself, or arise as part of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).

In this study, we included HIV-infected patients treated for severe infections of the CNS in the Department of Intensive Care Medicine and Neuroinfectology of the Clinic for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb, from January 1, 1996. until 31/12/2021. General demographic and epidemiological data and characteristics related to HIV infection and intensive treatment were collected. We divided the patients into three groups, depending on the previous use of ART, into newly diagnosed patients, patients who adhered to ART and patients who knew their HIV status, but did not adhere to the therapy. Therefore, we assessed the type of infection, the AIDS-defining disease, and the treatment outcomes for the aforementioned groups of patients. Out of a total of 98 HIV-infected persons treated at the Institute, 29 patients (29.6%) were treated for CNS infection. Among our patients, the majority were newly diagnosed persons (20, 69.0%), i.e. late presenters who mostly suffered from opportunistic infections and suffered from various AIDS-defining diseases. The results of the clinical treatment of these patients were unfavorable and accompanied by high mortality (50.0%). HIV-infected patients who were nonadherent to ART treatment also had high mortality. The best treatment outcomes were observed in patients who adhered to ART. These patients had 100% survival and better recovery of functional status during follow-up, as described using the modified Rankin Scale (mRS).

**Key words:** HIV, AIDS, CNS infections, late presenters, ART, intensive care, outcomes

## 1. UVOD

Virus humane imunodeficijencije (HIV) je RNA virus koji pripada porodici retrovirusa i potporodici lentivirina (1). Ako se ne liječi, infekcija HIV-om progredira do uništenja imunološkog sustava i razvoja sindroma stečene imunodeficijencije (engl. Acquired immunodeficiency syndrom, AIDS) (2). Prvi slučajevi zaraze HIV-om opisani su 1981. godine, a sam virus otkriven je 1983. godine (3). Infekcija virusom HIV-a tada je značila terminalnu dijagnozu. Veliki pomak u liječenju postignut je 1996. godine kada je uvedena antiretrovirusna terapija (engl. antiretroviral therapy, ART) koja smanjuje viremiju u plazmi do nemjerljive razine i time omogućuje rekonstrukciju imunološkog sustava (4, 5). Primjena ART-a značajno je smanjila morbiditet i mortalitet osoba koje žive s HIV-om, kao i mogućnost transmisije jer nemjerljivost znači nezaraznost (engl. Undetectable = Untransmittable) (6). Unatoč dosadašnjem napretku, kontroliranje HIV epidemije još uvijek predstavlja velik izazov te se značajan broj bolesnika otkriva u poodmakloj fazi bolesti i teškom kliničkom stanju (7). Dosadašnjim istraživanjima nije u potpunosti razjašnjeno zašto dijagnoza HIV-a i dalje često kasni (8). Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije, u 2021. godini 38.4 milijuna osoba je živjelo s HIV-om, a 650.000 ljudi umrlo od uzroka povezanih s HIV infekcijom (9). Hrvatska je zemlja niske prevalencije HIV-a i naša epidemija pokazuje stabilan trend, a od 2015. godine čak se bilježi i blagi pad broja osoba s novodijagnosticiranom infekcijom (10). Prvi slučajevi zaraze zabilježeni su 1985. godine. Od tada pa do kraja 2021. godine zabilježeno je ukupno 1904 slučaja infekcije, od kojih je 593 oboljelo od AIDS-a, a 340 osoba preminulo je od HIV/AIDS-a (10). Godišnja stopa novih dijagnoza za 2021. godinu iznosila je 1,8 na 100.000 (10). Najčešći put prijenosa je nezaštićeni spolni odnos u MSM (eng. Men who have Sex with Men - muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima) populaciji (71%), ali nije zanemariv ni udio prijenosa u heteroseksualnim odnosima (18.4%) (10). Najveći broj infekcija otkriva se u dobi od 25 do 44 godine, a među zaraženima prevladavaju muškarci (89%) (10).



Iako je ART dostupan preko 25 godina, neurološke komplikacije u osoba zaraženih HIV-om i dalje su česte, odmah iza respiratornih infekcija (11). Te komplikacije nisu uzrokovane samo oportunističkim infekcijama, nego mogu biti posljedica neurotrofnog djelovanja virusa HIV-a ili sindroma imunološke inflamatorne rekonstitucije (engl. Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) (11, 12). Uvođenje ART-a doista je donijelo značajan napredak u liječenju i prognozi HIV pozitivnih osoba, uz evidentan pad incidencije oportunističkih infekcija SŽS-a te promjenu epidemiologije ovih bolesti (11, 13). Usprkos tomu infekcije SŽS-a još uvijek uzrokuju znatan pobol i smrtnost osoba koje žive s HIV-om (14), a podaci koji opisuju incidenciju i preživljenje infekcija SŽS-a povezanih s HIV-om su oskudni (15).

U ovome radu prikazani su HIV-om inficirani bolesnici s teškim oblicima infekcija SŽS-a koji su liječeni tijekom posljednjih 25 godina u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Ovi podaci još nisu istraživani ni analizirani, stoga je cilj ovog rada opisati spektar i trendove incidencije teških infekcija SŽS-a u osoba zaraženih HIV-om. Cilj je i usporediti vrstu infekcije, čimbenike rizika te ishode liječenja u prethodno dijagnosticiranih osoba s novodijagnosticiranim HIV bolesnicima. Potrebno je proučiti ove podatke kako bi se nastavilo pratiti kretanje SŽS infekcija u HIV populaciji budući da se HIV u Hrvatskoj još uvijek otkriva relativno kasno, kada prijeti opasnost od infekcija SŽS-a koje su praćene visokim mortalitetom.

## 2. ISPITANICI I METODE

Ovo opservacijsko, retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 29 HIV pozitivnih bolesnika liječenih zbog teških infekcija SŽS-a u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju od uvođenja ART-a, 1.1.1996. godine do 31.12.2021. godine. Podaci su prikupljeni pregledom računarne baze Odjela za medicinsku dokumentaciju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Uključeni su pacijenti oba spola u dobi  $\geq 18$  godina, a isključene su trudnice i osobe mlađe od 18 godina. Kao početni datum praćenja uzima se datum prijema u Zavod, a završni 31.12.2021., datum smrti ili iseljenje iz države.

Za istraživanje su prikupljeni sljedeći demografski i epidemiološki podaci: dob, spol, državljanstvo, rizik za stjecanje HIV infekcije (nezaštićeni heteroseksualni spolni odnos, nezaštićeni homoseksualni ili biseksualni spolni odnos, intravensko injiciranje droga, nepoznati rizik), broj osoba s novodijagnosticiranom HIV infekcijom (HIV infekcija dokazana pri prijemu u JIL ili unutar tri mjeseca prije prijema u JIL), odnosno datum postavljanja dijagnoze HIV infekcije kod prethodno dijagnosticiranih bolesnika. Zabilježeni su i podaci o ukupnom broju CD4+ limfocita i broju kopija HIV-RNA u krvi pri prijemu u JIL ili unutar tri mjeseca prije prijema u JIL te ostale kliničke značajke bolesnika (vrijednost serumskih albumina pri prijemu u JIL, korištenje i trajanje mehaničke ventilacije, primjena inotropne potpore, kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije (KNBF), primjena ART-a, komplikacije intenzivnog liječenja). Medicinska dokumentacija Ambulante za HIV korištena je za podatke o prethodnoj uporabi i adherenciji primjene ART-a kod otprije dijagnosticiranih pacijenata. Za svakog bolesnika zabilježene su koinfekcije i komorbiditeti. Svakome bolesniku određen Charlesonov indeks komorbiditeta (eng. CCI – Charleson Comorbidity Index). Bolesnicima je određen Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit (SMS-ICU), model kliničkog predviđanja koji procjenjuje 90-dnevni mortalitet akutno bolesnih pacijenata primljenih u JIL. U računanju se koristi sedam varijabli: dob bolesnika, najniži sistolički krvni tlak, zahtijeva li bolesnik akutno kirurško liječenje, pozitivna anamneza hematološke maligne bolesti ili metastatskog

karcinoma, upotreba vazopresora i/ili inotropa, upotreba respiratorne potpore, upotreba kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije (KNBF). Svakoj varijabli pridružuje se najgora vrijednost zabilježena tijekom prvih 24 sata od prijema u JIL, zatim se dodjeljuju bodovi po određenom načinu ovisno o vrijednosti svake varijable i dobiva ukupan zbroj. Najniža vrijednost SMS – ICU iznosi nula s rizikom 90-dnevnog mortaliteta 3.3%, a najveća vrijednost je 42 s rizikom 90-dnevnog mortaliteta 91.0%.

Bolesti zbog koje su pacijenti liječeni u Zavodu dijele se na bolesti vezane uz HIV (cerebralna toksoplazmoza, HIV encefalopatija ili encefalitis, primarni limfom mozga, progresivna multifokalna leukoencefalopatija, kriptokokni meningitis) i na bolesti koje nisu vezane uz HIV. Uz to, za svakog bolesnika utvrđena su klinička stanja koja definiraju AIDS prema CDC-u:

- kandidijaza bronha, traheje ili pluća
- kandidijaza jednjaka
- cervikalni karcinom, invazivni
- kokcidiodomikoza, diseminirana ili ekstrapulmonalna bolest
- kriptokokoza, ekstrapulmonalna bolest
- kriptosporidioza, kronična intestinalna (u trajanju duže od 1 mjeseca)
- CMV bolest (izvan jetre, slezene ili limfnih čvorova), početak bolesti u osoba starijih od 1 mjesec
- CMV retinitis (praćen gubitkom vida)
- encefalopatija, vezana uz HIV
- *Herpes simplex*: kronični ulkusi (trajanje duže od 1 mjeseca) ili bronhitis, pneumonitis ili ezofagitis (početak bolesti u osoba starijih od 1 mjesec)
- histoplazmoza, diseminirana ili ekstrapulmonalna bolest
- izosporijaza, kronična intestinalna (u trajanju duže od 1 mjeseca)

- Kaposijev sarkom
- limfoidna intersticijska pneumonija
- Burkittov limfom (ili ekvivalentni izraz)
- imunoblastični limfom (ili ekvivalentni izraz)
- primarni limfom mozga
- *Mycobacterium avium* kompleks ili *Mycobacterium kansasii*, diseminirana ili ekstrapulmonalna bolest
- *Mycobacterium tuberculosis* bilo kojeg sijela, plućna, diseminirana ili ekstrapulmonalna bolest
- *Mycobacterium* drugih vrsta ili neidentificiranih vrsta, diseminirana ili ekstrapulmonalna bolest
- *Pneumocystis jirovecii* pneumonija
- pneumonija, rekurentna
- progresivna multifokalna encefalopatija (PML)
- *Salmonella* sepsa, rekurentna
- cerebralna toksoplazmoza, početak bolesti u osoba starijih od 1 mjesec
- sindrom propadanja (engl. wasting syndrome) povezan s HIV- om

Ishode liječenja bolesnika opisuju sljedeći podaci: vitalni status pri otpustu iz Zavoda i mjesto otpusta iz Zavoda, vitalni status pri otpustu iz Klinike i mjesto otpusta iz Klinike.

Za svakog bolesnika određena je modificirana Rankin skala (mRS – modified Rankin scale) pri otpustu iz Klinike i po završetku praćenja.

Pacijenti koji su tijekom praćenja napustili Hrvatsku označeni su kao cenzurirani.

Rezultati su prikazani pomoću deskriptivne statistike (broj i udio ispitanika, medijan i raspon (minimum – maksimum), srednja vrijednost i standardna devijacija).

Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ dalo je odobrenje za ovo istraživanje 26. ožujka 2021. god.

### 3. REZULTATI

Od 1.1.1996. god. do 31.12.2021. u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu liječeno je ukupno 8484 bolesnika od čega su 98 (1.2%) predstavljali HIV pozitivni bolesnici. Od navedenih bolesnika 29 (29.6%) su predstavljali HIV-om inficirani bolesnici s teškim infekcijama SŽS. Medijan dobi iznosio je 46 (25-65) godina. 25 (86.2%) osoba bili su muškarci. Većina bolesnika (27, 93.1%) bili su hrvatski državljani. Najčešći rizik za stjecanje HIV infekcije bio je spolni put u MSM populaciji, zabilježen kod 22 (75.9%) osobe. Prilikom prijema u Zavod novootkrivena infekcija HIV-om dijagnosticirana je kod 20 (69%) osoba, a 9 (21%) osoba je imalo od ranije poznatu HIV infekciju. Medijan trajanja HIV infekcije kod bolesnika kojima je infekcija prethodno dijagnosticirana iznosio je 17.5 (4-4281) dana. Bolesnici liječeni u Zavodu imali su medijan razine CD4+ limfocita 91 (1-883) / mm<sup>3</sup> te razinu HIV-RNA 587.553 (0-4.650.000). Od 6 (20.7%) bolesnika koji su koristili ART prije prijema u Zavod, 3 (50%) osobe su redovno uzimale terapiju.

**Tablica 1. Glavne demografske i epidemiološke značajke HIV-om inficiranih bolesnika s teškim infekcijama SŽS**

<b>Demografske i epidemiološke značajke</b>	<b>n=29</b>
<b>Dob pacijenata, medijan (raspon)</b>	46 (25-65)
<b>Spol</b>	
muškarci – n, (%)	25 (86.2%)
žene – n, (%)	3 (10.3%)
transrodna osoba – n, (%)	1 (3.4%)
<b>Državljeni Hrvatske – n, (%)</b>	27 (93.1%)
<b>Rizik za stjecanje HIV infekcije</b>	

nezaštićeni spolni odnos između muškaraca ili biseksualni spolni odnos	22 (75.9%)
nezaštićeni heteroseksualni spolni odnos	3 (10.3%)
intravenska uporaba droga	1 (3.4 %)
nepoznati rizik	3 (10.3%)
<b>Značajke HIV infekcije</b>	
<b>Novootkrivena HIV infekcija pri prijemu u Zavod</b>	20 (69%)
<b>Trajanje HIV infekcije za prethodno dijagnosticirane infekcije u danima, medijan (raspon)</b>	17.5 (4-4281)
<b>Razina limfocita CD4+ / mm<sup>3</sup>, medijan (raspon)</b>	91 (1-883)
<b>Razina HIV-RNA c/mL, medijan (raspon)</b>	587.553 (0-4.650.000)
<b>Pacijenti koji su uzimali ART prije prijema u Zavod</b>	6 (20.7%)
<b>Adherencija u primjeni ART-a (n=6)</b>	3 (50%)

Kliničke značajke HIV-om zaraženih bolesnika prikazane su u Tablici 2. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine, ovisno o prethodnoj primjeni ART-a. Medijan razine limfocita CD4+ iznosio je 17 (0-362) /mm<sup>3</sup> za novodijagnosticirane bolesnike, 608 (333-883) /mm<sup>3</sup> za bolesnike koji su se pridržavali terapije te 45 (17-189) /mm<sup>3</sup> za neadherentne bolesnike. Medijan razine HIV-RNA bio je 250.000 (43.400-4.650.000) c/ml za novodijagnosticirane, 2153 (0-4305) c/ml za adherentne, odnosno 197.195 (471-3.340.000) c/ml za neadherentne bolesnike. Najčešća bolest vezana uz HIV zbog koje su novootkriveni bolesnici liječeni na Zavodu bila je kriptokokni meningitis u 6 (30.0%) bolesnika, zatim toksoplazmoza mozga u 5 (25.0%) slučajeva, HIV encefalopatija u 3 (15.0%) bolesnika, multiple infekcije u 2 (10%) bolesnika, progresivna multifokalna leukoencefalopatija u 2 (10%) bolesnika te 1 (5.0%) encefalomijelitis (nespecificirani). Kod 1 (5.0%) novodijagnosticiranog bolesnika zabilježen je meningoencefalomijelitis nepovezan s HIV-om. Među adherentnim bolesnicima 2 (66.7%) su liječena na Zavodu zbog bolesti povezane s HIV-om, 1 (33.3%) bolesnik zbog HIV encefalopatije i 1 (33.3%) zbog akutne respiratorne insuficijencije uzrokovane toksoplazmozom mozga, a 1 (33.3%) bolesnik liječen je zbog bolesti nepovezane s HIV-om

(meningoencefalomijelitis uzrokovan *Herpes simplex 2* virusom). Medijan GCS pri prijemu iznosio je 7 (3-15) za novootkrivene bolesnike, 15 za adherentne i 11 (3-15) za neadherentne bolesnike. Komorbiditeti su zabilježeni kod 9 (45.0%) novootkrivenih bolesnika, kod 2 (66.7%) adherentna i 5 (83.3%) neadherentna bolesnika, a medijan CCI bio je 7 (1-11) za novodijagnosticirane, 5 (3-8) za adherentne i 8 (2-11) za neadherentne bolesnike. Koinfekcije su pronađene u 9 (45.0%) novodijagnosticiranih bolesnika, od kojih je je 6 (30.0%) bolesnika imalo CMV infekciju, 2 (10.0%) bolesnika HBV infekciju te po 1 (5.0%) slučaj EBV infekcije, HCV infekcije, *Molluscum contagiosum* i aktivni sifilis. Aktivni sifilis pronađen je i u 1 (33.3%) adherentnog bolesnika. Koinfekcije u neadherentnih bolesnika pronađene su u 2 (33.3%) slučaja, 1 (16.7%) HBV infekcija te 1 (16.7%) slučaj *Molluscum contagiosum*. Prosječna vrijednost albumina u krvi pri prijemu bila je  $28.4 \pm 19.18$  g/L za novodijagnosticirane bolesnike, za  $30.4 \pm 2.3$  g/L adherentne i  $32.0 \pm 14.12$  g/L za neadherentne bolesnike.

**Tablica 2. Kliničke značajke HIV-om zaraženih bolesnika s teškim infekcijama SŽS, podjela prema prethodnoj primjeni ART-a**

	<b>novodijagnosticirani bolesnici</b>	<b>adherentna primjena ART-a</b>	<b>neadherentna primjena ART-a</b>
<b>Broj bolesnika</b>	20	3	6
<b>Razina limfocita CD4+/ mm<sup>3</sup>, medijan (raspon)</b>	17 (0-362)	608 (333-883)	45 (17-189)
<b>Razina HIV-RNA c/ml, medijan (raspon)</b>	250.000 (43.400- 4.650.000)	2153 (0-4305)	197.195 (471- 3.340.000)
<b>Razlog prijema u Zavod</b>			
<b>Bolest vezana uz HIV</b>			
Toksoplazmoza mozga	5 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
HIV encefalopatija	3 (15.0%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)
Kriptokokni meningitis	6 (30.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Primarni limfom mozga	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)

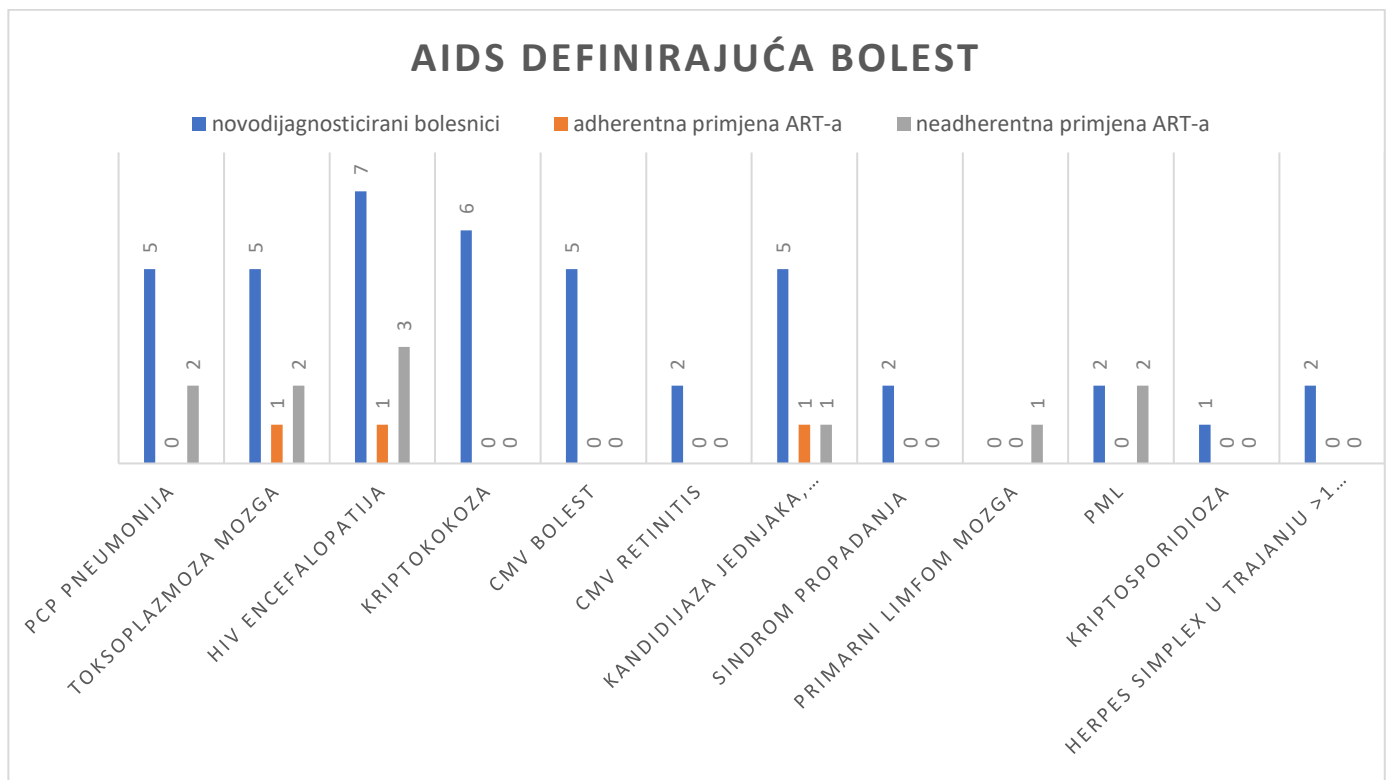


Akutna respiratorna insuficijencija zbog cerebralne toksoplazmoze	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
Multiple infekcije*	2 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Encefalomijelitis (nespecificirani)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Bolest nevezana uz HIV</b>			
Meningoencefalomijelitis uzrokovan virusom <i>Herpes simplex 2</i>	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
Meningoencefalomijelitis (nespecificirani)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Druge kliničke značajke bolesnika pri prijemu u Zavod</b>			
Glagow coma score (GCS), medijan (raspon)	7 (3-15)	15	11 (3-15)
Razina albumina u krvi pri prijemu g/L, srednja vrijednost ± SD	28.4 ± 19.18 g/L	30.4 ± 2.3 g/L	32.0 ± 14.12 g/L
<b>Koinfekcije</b>			
CMV infekcija	6 (30.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HBV infekcija	2 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
<i>Treponema palidum</i>	1 (5.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
EBV infekcija	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HCV infekcija	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Molluscum contagiousum</i>	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
<b>Komorbiditeti</b>	9 (45.0%)	2 (66.7%)	5 (83.3%)
<b>Charlesonov indeks komorbiditeta (CCI)</b>	7 (1-11)	5 (3-8)	8 (2-11)

\* Dva novodijagnosticirana bolesnika primljena su u JIL zbog multiplih infekcija: jedan zbog toksoplazmoze mozga, PCP-a, plućne aspergiloze, te drugi zbog kriptokoknog meningitisa i pneumonije. Jedan bolesnik iz skupine neadherentne primjene ART-a također je primljen zbog multiplih infekcija: PCP-a i PML-a.

Slika 1. prikazuje AIDS definirajuće bolesti pri prijemu bolesnika. Bolesnici su podijeljeni prema prethodnoj primjeni ART-a. Za novodijagnosticirane bolesnike najčešća bolest koja definira AIDS pri prijemu bila je HIV encefalopatija (7, 35.0%), zatim kriptokokoza (6, 30.0%), PCP pneumonija (5, 25.0%), toksoplazmoza mozga (5, 25.0%), CMV bolest (5, 25.0%), kandidijaza jednjaka, bronha, traheje ili pluća (5, 25.0%), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (2,

10%), herpes simpleks u trajanju > 1 mjesec (1, 5.0%), kriptosporidioza (1, 5.0%) i CMV retinitis (2, 10.0%). U bolesnika koji su adherentno primjenjivali ART pronađena je HIV encefalopatija kod 1 (33.3%) bolesnika, toksoplazmoza mozga kod 1 (33.3%) kandidijaza jednjaka, bronha, traheje ili pluća također kod 1 (33.3%) bolesnika. Za neadherentne bolesnike najčešća AIDS definirajuća bolest bila je HIV encefalopatija (3, 50.0%), zatim PCP pneumonija (2, 33.3%), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (2, 33.3%), toksoplazmoza mozga (2, 33.3%), kandidijaza jednjaka, bronha, traheje ili pluća (1, 16.7%).



**Slika 1. AIDS definirajuće bolesti pri prijemu bolesnika, podjela prema prethodnoj primjeni ART-a**

Značajke intenzivnog liječenja prikazane su u Tablici 3. Ukupno je zabilježeno 26 prijema u Zavod za novodijagnosticirane bolesnike, 3 prijema za bolesnike koji su adherentno koristili ART i 8 prijema bolesnika koji su neadherentno primjenjivali ART. Od ukupno 20 bolesnika s novodijagnosticiranom HIV infekcijom njih 5 (25.0%) primljeno je na Zavod više puta, odnosno 2 (33.3%) osobe iz skupine neadherentnih bolesnika su više puta primane u Zavod. Medijan SMS-ICU bio je 13 (8-22) za novootkrivene bolesnike, 10 (8-13) za adherentne i 14 (3-27) za

neadherentne. Neinvazivna mehanička ventilacija primjenjivala se u 4 (20.0%) novootkrivena bolesnika s medijanom primjene od 4 (2-14) dana te u 2 (33.3%) neadherentna bolesnika s medijanom primjene 3.5 (3-4) dana. Invazivnu mehaničku ventilaciju zahtijevalo je 15 (75.0%) novootkrivenih bolesnika, 1 (33.3%) bolesnik s adherentnom primjenom ART-a i 5 (83.3%) neadherentnih bolesnika. Medijan dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji bio je 13 (1-37) za novodijagnosticirane bolesnike, 1 dan za adherentne i 9 (4-100) dana za neadherentne bolesnike. Primjena kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije (KNBF) bila je potrebna u 3 (15.0%) novootkrivena bolesnika s medijanom primjene 4 (2-17) dana, te u 1 (16.7%) neadherentnog bolesnika kroz 12 dana. Inotropna potpora koristila se kod 11 (55.0%) novodijagnosticiranih bolesnika te kod 4 (66.7%) bolesnika s neadherentnom primjenom ART-a. Primjena aniretrovirusne terapije u Zavodu provedena je kod 11 (55.0%) novootkrivenih bolesnika, kod svih adherentnih (3, 100%) i kod 4 (66.7%) neadherentna bolesnika. Medijan trajanja primjene ART-a iznosio je 15 (2-40) dana za novootkrivene bolesnike, 1 dan za adherentne te 20 (9-74) dana za neadherentne bolesnike. Razvoj IRIS-a zabilježen je u 2 (10%) novootkrivena bolesnika te po 1 (33.3%) adherentnog i 1 (16.7%) neadherentnog bolesnika. Najčešća komplikacija intenzivnog liječenja bila je nozokomijalna sepsa za novodijagnosticirane bolesnike (7, 35.0%), nozokomijalna uroinfekcija za adherentne (66.7%) i postantimikrobni enterokolitis za neadherentne bolesnike (33.3%).

**Tablica 3. Značajke intenzivnog liječenja**

<b>Značajke intenzivnog liječenja</b>	<b>novo-dijagnosticirani bolesnici</b>	<b>adherentna primjena ART-a</b>	<b>neadherentna primjena ART-a</b>
<b>Ukupan broj prijema</b>	26	3	8
<b>Bolesnici s ponovnim prijemom</b>	5 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
<b>SMS-ICU, medijan (raspon)</b>	13 (8-22)	10 (8-13)	14 (3-27)
<b>Neinvazivna mehanička ventilacija</b>	4 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)

<b>Trajanje neinvazivne mehaničke ventilacije u danima, medijan (raspon)</b>	3.5 (2-14)	0	3.5 (3-4)
<b>Invazivna mehanička ventilacija</b>	15 (75.0%)	1 (33.3%)	5 (83.3%)
<b>Trajanje invazivne mehaničke ventilacije u danima, medijan (raspon)</b>	13 (1-37)	1	9 (4-100)
<b>Upotreba kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije (KNBF)</b>	3 (15.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
<b>Trajanje upotrebe KNBF, medijan (raspon)</b>	4 (2-17)	0	12
<b>Primjena vazopresora ili inotropa</b>	11 (55.0%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)
<b>Upotreba ART-a u Zavodu</b>	11 (55.0%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)
<b>Početak korištenja ART-a u Zavodu, medijan (raspon)</b>	1 (1-21)	1	1 (1-27)
<b>Trajanje korištenja ART-a u Zavodu, medijan (raspon)</b>	15 (2-40)	1	20 (9-74)
<b>Nastanak IRIS-a</b>	2 (10.0%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)
<b>Komplikacije intenzivnog liječenja</b>			
nozokomijalna sepsa	7 (35.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
nozokomijalna pneumonija	2 (10.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
nozokomijalna uroinfekcija	1 (5.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)
postantimikrobni enterokolitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
moždani udar	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
edem mozga	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
hepatalna lezija	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ileus	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
dekubitalni ulkusi	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
septički šok	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
neurogeni šok	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
hemoragijski šok	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Za 22 bolesnika od ukupnih 29 (75.9%) napravljena je slikovna dijagnostika pomoću kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetne rezonancije (MR). Tablica 4. prikazuje udio

bolesnika koji je napravio pojedinu pretragu i udjele nalaza koji su bili patološki. CT mozga snimljen je u 16 (55.2%) pacijenata, od čega je kod 12 bolesnika (75.0%) nađen patološki supstrat, a 4 bolesnika (25.0%) imala su uredan nalaz. Magnetska rezonancija (MR) napravljena je kod 11 (37.9%) bolesnika te je kod svih bolesnika (100.0%) opisano patološko zbivanje.

**Tablica 4. Broj bolesnika kojima je napravljen CT mozga ili MR mozga**

Dijagnostička metoda	n (%)	Patološki supstrat, n (%)
CT mozga	16 (55.2)	12 (75.0)
MR mozga	11 (37.9)	11 (100.0)

U Tablici 5. prikazani su rezultati analize cerebrospinalnog likvora. Medijan razine HIV-RNA iznosio je 202.988 (7210-1.940.000) c/mL za novodijagnosticirane bolesnike, 109.400 (10.840-323.000) za bolesnike koji su neadherentno koristili ART, a bolesnici koji su adherentno primjenjivali ART imali su nemjerljiv broj kopija HIV-RNA u likvoru. Medijan ukupnog broja stanica u cerebrospinalnom likvoru bio je 132 (3-369) /mm<sup>3</sup> kod novodijagnosticiranih bolesnika, 872 (720-1024) /mm<sup>3</sup> kod bolesnika koji su adherentno koristili ART, 25 (1-140) /mm<sup>3</sup> kod neadherentnih bolesnika. Mononukleari su predstavljali dominantne stanice u sve tri skupine bolesnika, s vrijednosti medijana 98 (31-100) za novootkrivene bolesnike, 97 (97-98) za adherentne i 100 (20-100) za neadherentne bolesnike. Srednja vrijednost glukoze u likvoru bila je 2.4 ± 1.48 mmol/L kod novodijagnosticiranih, 3.5 ± 0 mmol/L kod adherentnih bolesnika i 2.9 ± 0.85 mmol/L kod neadherentnih bolesnika. Srednja vrijednost klorida iznosila je 119 ± 9.18 mmol/L za novootkrivene bolesnika, 125 ± 3 mmol/L za adherentne, odnosno 121 ± 5.33 mmol/L za neadherentne bolesnike. Srednja vrijednost proteina iznosila je 1.06 ± 0.66 g/L za novodijagnosticirane bolesnike, 0.86 ± 0.06 g/L za adherentne, odnosno 1.02 ± 0.29 g/L za bolesnike koji nisu bili adherentni u primjeni ART-a.

**Tablica 5. Laboratorijski nalazi cerebrospinalnog likvora, podjela prema prethodnoj primjeni ART-a**

	novodijagnosticirani bolesnici	bolesnici s adherentnom primjenom ART-a	bolesnici s neadherentnom primjenom ART-a
Razina HIV-RNA c/mL, medijan (raspon)	202.988 (7210-1.940.000)	0	109.400 (10.840-323.000)

<b>Broj stanica/ mm<sup>3</sup>, medijan (raspon)</b>	132 (3-639)	872 (720-1024)	25 (1-140)
<b>Predominacija mononukleara, n (%)</b>	14 (93.3%)*	2 (100.0%)*	4 (80.0%)*
<b>Mononukleari, % medijan (raspon)</b>	98 (31-100)	97 (97-98)	100 (20-100)
<b>Glukoza, mmol/L, srednja vrijednost ± SD</b>	2.4 ± 1.48	3.5 ± 0	2.9 ± 0.85
<b>Kloridi, mmol/L, srednja vrijednost ± SD</b>	119 ± 9.18	125 ± 3	121 ± 5.33
<b>Proteini, g/L, srednja vrijednost ± SD</b>	1.06 ± 0.66	0.86 ± 0.06	1.02 ± 0.29

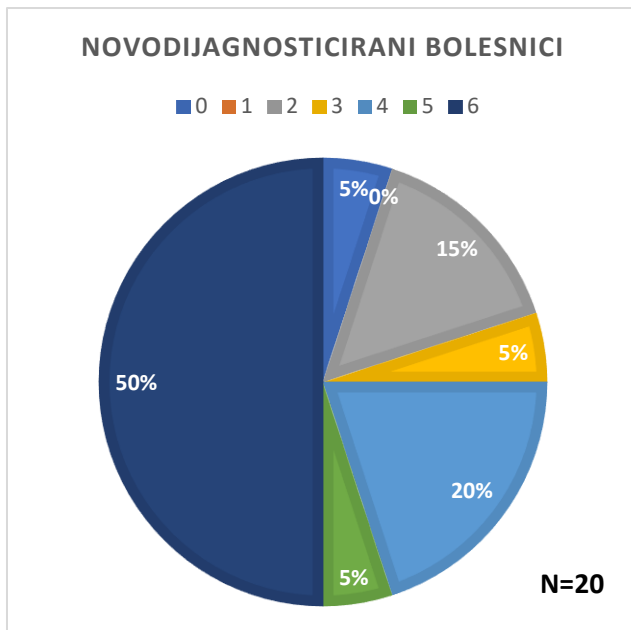
\*Lumbalna punkcija napravljena je kod 15 novootkrivenih bolesnika, 2 bolesnika koji su adherentno koristili ART, 5 bolesnika koji su neadherentno koristili ART. Kod ostalih je bila kontraindicirana.

U Tablici 6. prikazani su ishodi liječenja HIV bolesnika u Zavodu. Medijan trajanja liječenja u Zavodu iznosio je 13 (1-43) dana za novodijagnosticirane bolesnike, 1 dan za adherentne i 7 (3-100) dana za neadherentne bolesnike. Pri otpustu iz Zavoda preživjelo je 13 (65.0%) novootkrivenih bolesnika, 3 (100.0%) adherentna i 3 (50.0%) neadherentna te su svi preživjeli premješteni u Zavod za infekcije imunokompromitiranih bolesnika. Medijan ukupnog trajanja liječenja u Klinici iznosio je 50 (4-192) dana za novodijagnosticirane bolesnike, 100 (28-126) dana za adherentne i 87 (5-232) dana za neadherentne bolesnike. Pri otpustu iz Klinike preživjelo je 10 (50.0%) novootkrivenih bolesnika, a preminulo ih je 10 (50.0%). Od neadherentnih bolesnika 3 (50.0%) su preživjela, a 3 (50.0%) su preminula. Svi bolesnici koji su adherentno primjenjivali ART prije prijema u Zavod (3, 100%) su preživjeli. Pri otpustu iz Klinike bolesnici su najčešće otpušteni kući.

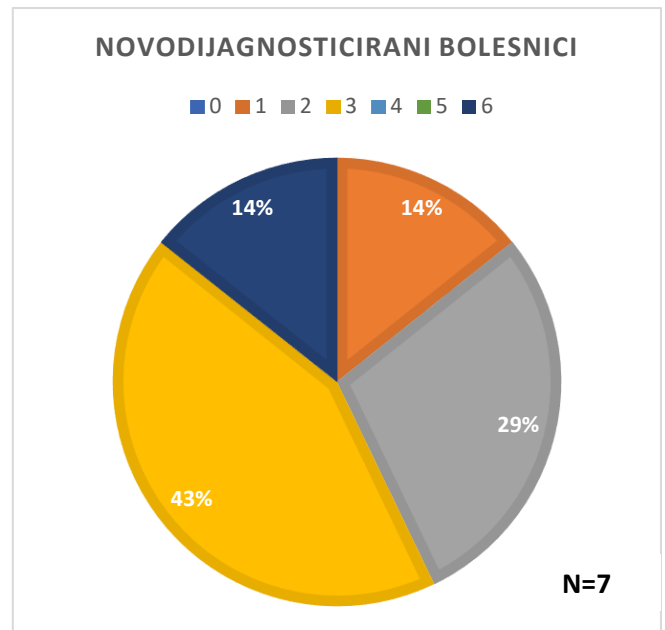
**Tablica 6.**

**Ishodi liječenja, podjela prema prethodnoj primjeni ART-a**

	<b>novodijagnosticirani bolesnici</b>	<b>bolesnici s adherentnom primjenom ART-a</b>	<b>bolesnici s neadherentnom primjenom ART-a</b>
<b>Vitalni status pri otpustu iz Zavoda</b>			
preživjeli	13 (65.0%)	3 (100.0%)	3 (50.0%)
preminuli	7 (35.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)
<b>Trajanje liječenja na Zavodu, medijan (raspon)</b>	13 (1-43)	1	7 (3-100)
<b>Mjesto otpusta iz Zavoda</b>			
Zavod za infekcije imunokompromitiranih bolesnika	13 (65.0%)	3 (100.0%)	3 (50.0%)
<b>Vitalni status pri otpustu iz Klinike</b>			
preživjeli	10 (50.0%)	3 (100.0%)	3 (50.0%)
preminuli	10 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)
<b>Trajanje liječenja u Klinici, medijan (raspon)</b>	50 (4-192)	100 (28-126)	87 (5-232)
<b>Mjesto otpusta iz Klinike</b>			
kući	7 (35.0%)	2 (66.7%)	2 (33.3%)
ustanova za udomiteljstvo / skrb	2 (10.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
druga bolnica	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			<i>*za 1 bolesnika nije zabilježeno</i>



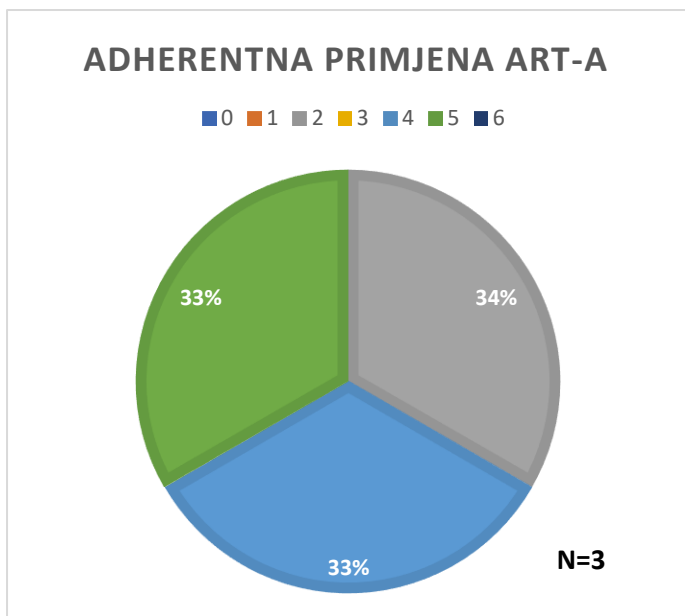
**Slika 2.**



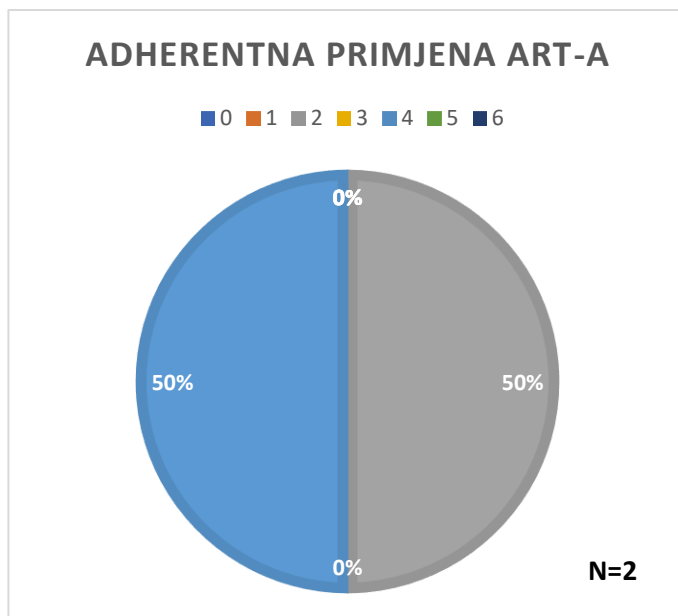
**Slika 3.**

Slike 2. i 3. prikazuju vrijednosti modificirane Rankinove skale za novodijagnosticirane bolesnike pri otpustu iz Klinike i po završetku praćenja. Iz ove skupine bolesnika pri otpustu iz Klinike 10 (50%) ih je imalo mRS 6, za 4 (20%) bolesnika vrijednost mRS iznosila je 4, za 3 (15 %) bolesnika mRS 2 te po 1 (5%) bolesnik imao je vrijednost mRS 0, 3, i 5. Po završetku praćenja 3 (43%) bolesnika imala su mRS 3, 2 (29%) bolesnika mRS 2, 1 (14%) je imao vrijednost mRS 1 i 1 (14%) bolesnik je imao mRS 6 (3 bolesnika izgubljena su iz praćenja).



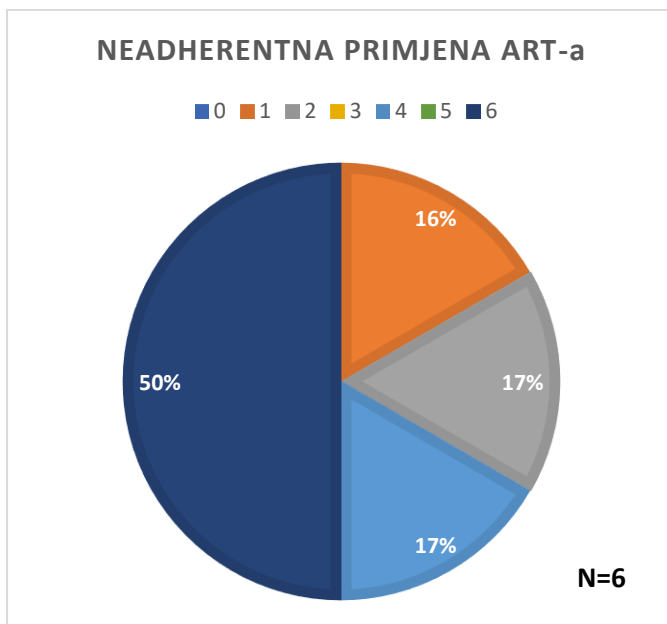


**Slika 4.**

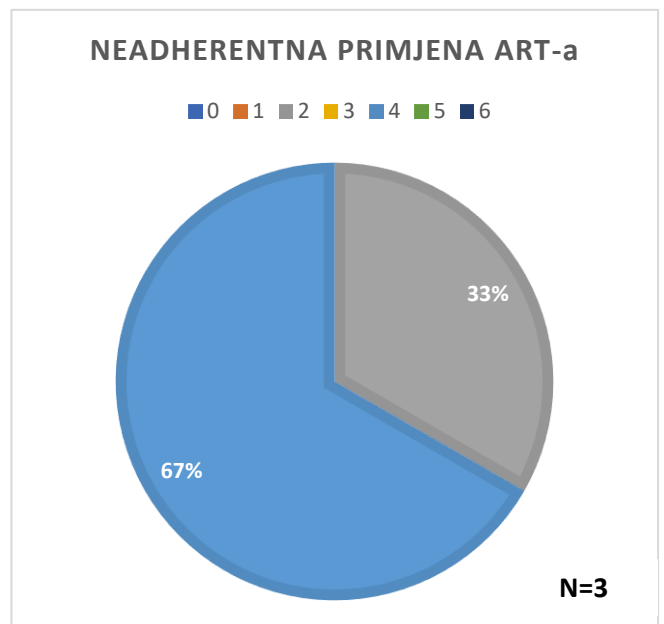


**Slika 5.**

Na slikama 4. i 5. vide se mRS vrijednosti bolesnika koji su adherentno koristili ART pri otpustu iz Klinike i po završetku praćenja. Pri otpustu iz Klinike 1 (33.3%) bolesnik imao je vrijednost mRS 4, 1 (33.3%) bolesnik imao je mRS 5 i 1 (33.%) bolesnik imao je mRS 2. Po završetku praćenja zabilježena je mRS vrijednost 4 za 1 (50.0%) bolesnika te mRS vrijednost 2 za drugog (50.0%) bolesnika (1 bolesnik je izgubljen iz praćenja).



**Slika 6**



**Slika 7**

Slike 6. i 7. prikazuju mRS vrijednosti za bolesnike koji su neadherentno uzimali ART. Pri otpustu iz Klinike 3 (50.0%) su bolesnika imala mRS 6 te je po 1 (17%) bolesnik imao mRS 4, 2 i 1. U praćenju su 2 (67.0%) bolesnika imala mRS 4, a 1 (33%) je imao mRS 2.

## 4. RASPRAVA

Provedeno opservacijsko, retrospektivno istraživanje, koje je obuhvatilo HIV-om zaražene bolesnike liječene zbog teških infekcija SŽS-a u razdoblju od 1.1.1996. godine do 31.12.2021. godine, pokazalo je da je od ukupnih 98 HIV bolesnika liječenih na Zavodu za intenzivnu medicinu njih 29 (29.6%) liječeno zbog teških infekcija SŽS-a. Taj je postotak veći u odnosu na 10-20% kojih se navodi u dosadašnjim istraživanjima (16, 17), vjerojatno jer je u našoj kohorti bilo puno novootkrivenih bolesnika koji su zapravo bili kasni prezenteri (engl. late presenters). Kasni prezenteri su po definiciji HIV-om zaražene osobe kojima je u trenutku dijagnoze HIV infekcije apsolutni broj limfocita CD4+ <350/ mm<sup>3</sup> ili su oboljeli od AIDS definirajuće bolesti neovisno o broju limfocita CD4+ (18). Nadalje, istraživanje je pokazalo da su infekcije SŽS druge po učestalosti razloga prijema u JIL, odmah iza respiratornih infekcija, kako je i pokazano ranijim istraživanjima (11, 19). Većinu bolesnika činili su muškarci s medijanom dobi 46 godina. Najčešći rizični čimbenik u našoj kohorti bio je nezaštićeni spolni odnos u MSM populaciji u 75.9% slučajeva. To je veći udio nego u istraživanju Garveyja i suradnika, gdje je takav rizični čimbenik zabilježen u 28-59% bolesnika, ovisno o vrsti SŽS infekcije (HIV encefalitis, toksoplazmoza mozga, kriptokoni meningitis, PML) (15). Bolesnici su podijeljeni u tri skupine, ovisno o prethodnoj primjeni ART-a. Najviše je bilo novodijagnosticiranih bolesnika, odnosno kasnih prezentera koji su najčešće primljeni u Zavod zbog oportunističkih infekcija kao što su kriptokokni meningitis i toksoplazmoza mozga. Oportunističke infekcije javljaju se kada broj limfocita CD4+ padne ispod 200/ mm<sup>3</sup> (20), kako je i bilo kod naših bolesnika. Oportunističke infekcije bile su prisutne i među bolesnicima koji su prethodno znali svoj HIV status, ali nisu adherentno uzimali antiretrovirusnu terapiju. U ovoj skupini bolesnika zabilježen je i primarni limfom mozga koji je također povezan sa smanjenom staničnom imunosti. Patologija bolesnika koji su adherentno primjenjivali ART je raznolika i uključuje respiratornu insuficijenciju zbog cerebralne toksoplazmoze, HIV encefalitis i meningoencefalomijelitis uzrokovan virusom *Herpes simplex 2*. Bolesnik s respiratornom insuficijencijom zbog toksoplazmoze mozga već je ranije liječen zbog iste te je ponovno

primljen na Zavod zbog komplikacija (respiratorne insuficijencije), ali kako je tada već započeo uzimanje antiretrovirusne terapije, svrstan je među ovu skupinu bolesnika. Bolesnik koji je obolio od HSV2 meningoencefalomijelitisa imao je nemjerljivu razinu virusa u krvi i likvoru uz visok broj limfocita CD4+, kao da dolazi iz opće populacije, što je i cilj adherentne primjene ART-a. U sve tri skupine bolesnika zabilježen je HIV encefalitis. Uvođenjem ART-a smanjila se incidencija HIV encefalitisa, ali se bolest i dalje može pojaviti kod osoba koje žive s HIV-om, čak i uz primjenu ART-a. Patofiziologija ovog stanja nije u potpunosti jasna te do oštećenja vjerojatno dolazi posrednim mehanizmima, bez izravne povezanosti s imunosupresijom (15). Naime, virioni HIV-a prodiru u SŽS rano u toku HIV infekcije te SŽS može služiti kao latentni virusni rezervoar unatoč tome što ART smanjuje viremiju do nemjerljivih razina (21). Prema istraživanju Karen J. Vigil i suradnika kriptokokni meningitis najčešći je uzrok meningitisa kod HIV-om zaraženih bolesnika, a tuberkulozni meningitis je rijedak (22). Nasuprot tomu, Jarvis i Britz navode da su *Cryptococcus spp.* i *Mycobacterium tuberculosis* bili uzročnik meningitisa u preko 85% slučajeva HIV-om inificiranih bolesnika (23, 24). Nijedan bolesnik iz naše kohorte nije imao tuberkulozni meningitis što je u skladu s rezultatima Karen J. Vigil i suradnika. Uzimajući u obzir da su Jarvis i Britz proveli istraživanje u područjima visoke prevalencije HIV-a, može se pretpostaviti da je to razlog ovakvog razilaženja u rezultatima, odnosno zašto nije bilo tuberkuloznog meningitisa na našim prostorima (22, 23, 24).

Nadalje, uspoređujući AIDS definirajuće bolesti među skupinama bolesnika, uočava se veća prevalencija ovih bolesti kod kasnih presentera i kod neadherentnih bolesnika u odnosu na bolesnike koji su adherentno koristili ART, što je i očekivano. Prema istraživanju N. J. Ives i suradnika, najčešće AIDS definirajuće bolesti bile su PCP, kandidijaza jednjaka, Kaposijev sarkom, CMV bolest i infekcija uzrokovana *Mycobacterium avium complex* (25). Kod naših bolesnika najzastupljenije su pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jiroveci*, cerebralna toksoplazmoza, kandidijaza jednjaka, traheje, bronha ili pluća, CMV bolest i HIV encefalopatija. Prema istraživanju Elizabeth A. Sugar i suradnika pojavnost CMV retinitisa smanjila se u eri upotrebe ART-a, ali se CMV retinitis još uvijek pronalazi u HIV-om zaraženih

bolesnika te je važan uzrok gubitka vida u ovoj populaciji (26). U našem istraživanju dva su bolesnika oboljela od CMV retinitisa. Prema istraživanju Huang Y. i suradnika, diseminirana mikoza, rekurentna bakterijska pneumonija, herpes zoster, ekstrapulmonalna tuberkuloza i kandidijaza jednaka bile su najčešći uzrok smrti među kasnim prezenterima, što djelomično odgovara rezultatima našeg istraživanja (27).

Kasni prezenteri i bolesnici koji su neadherentno primjenjivali ART imali su visoku viremiju u krvi, velik broj kopija HIV-RNA u likvoru, nisku razinu limfocita CD4+ te su klinički bili u težem stanju u usporedbi s adherentim bolesnicima što se i vidi po mjerama intenzivnog liječenja koje su korištene tijekom hospitalizacije. Naime, značajan udio bolesnika iz tih skupina zahtijevao je produljenu upotrebu mehaničke ventilacije, primjenu vazopresora i nadomještanje bubrežne funkcije. Uz to, kasni prezenteri i neadherentni bolesnici imali su znatno lošiji medijan GCS-a pri prijemu u odnosu na adherentne bolesnike. Prospektivna multicentrična studija koju su proveli H. Andrade i suradnici pokazala je HIV bolesnici s GCS<8 imaju veću vjerojatnost smrtnog ishoda (28). Kasni prezenteri i bolesnici koji su bili neadherentni u primjeni ART-a imali su visoku smrtnost tijekom liječenja u JIL-u, a dio kasnih prezentera preminuo je na Odjelu za imunokompromitirane bolesnike nakon otpusta iz Zavoda. Ukupna smrtnost po završetku liječenja bila je 50% za ove skupine bolesnika. Kada se usporedi broj dana provedenih na intenzivnom liječenju u Zavodu, primjećuje se da su kasni prezenteri najduže liječeni u Zavodu dok su bolesnici s adherentnom primjenom ART-a najduže liječeni u Klinici općenito. Ovakav rezultat može se objasniti smrtnim ishodima kasnih prezentera na Odjelu nakon završetka intenzivnog liječenja. Za razliku od ovih bolesnika, bolesnici koji su adherentno primjenjivali ART imali su 100%-tno preživljenje. Gledajući mRS vrijednosti pri otpustu iz Klinike uočava se da je među preživjelim kasnim prezenterima pet bolesnika (50.0%) imalo tešku onesposobljenost (mRS 4, mRS 5), četiri bolesnika (20.0%) imala su blagu do umjerenu onesposobljenost (mRS 1, mRS 2, mRS 3), a jedan bolesnik (5.0%) nije imao nikakve simptome (mRS 0). Tijekom praćenja primjećeno je poboljšanje funkcionalnog statusa u većine kasnih prezentera. Kod jednog bolesnika stanje je ostalo nepromijenjeno, a kod

jednog je zabilježen smrtni ishod. Tri kasna prezentera izgubljena su iz praćenja. Od neadherentnih bolesnika jedan (33.3%) je imao tešku onesposobljenost pri otpustu iz Klinike (mRS 4), a dva (66.7%) su imala blagu do umjerenu onesposobljenost (mRS 1, mRS 2). Tijekom praćenja kod dva bolesnika (66.7%) zabilježeno je pogoršanje, a kod jednog (33.3%) stagnacija u oporavku funkcionalnog statusa. Tijekom praćenja nije bilo smrtnih ishoda u skupini neadherentnih bolesnika. Unatoč adherentnoj primjeni ART-a, dva bolesnika (66.7%) iz te skupine imali su loše vrijednosti mRS (mRS 4, mRS 5), a kod jednog (33.3%) je zabilježen mRS 2. Tijekom praćenja zabilježeno je poboljšanje u dva bolesnika, a jedan je izgubljen iz praćenja.

Nedostatak ovog istraživanja je mali broj bolesnika uz gubitak određenog broja osoba iz praćenja što otežava donošenje čvrstih zaključaka o spektru teških infekcija SŽS-a u pacijenata zaraženih HIV-om. No, relativno mali broj bolesnika ne treba umanjiti važnost činjenice da su ovim istraživanjem obuhvaćene sve HIV-om zaražene osobe liječene zbog teških infekcija SŽS-a na području Republike Hrvatske tijekom posljednjih 25 godina. U budućnosti bi bilo potrebno nastaviti prikupljati ove podatke kako bi se još preciznije moglo odrediti kretanje SŽS infekcija u populaciji osoba koje žive s HIV-om. Što je još važnije, trebalo bi poticati ranije otkrivanje HIV infekcije, pogotovo u MSM populaciji koja je u Hrvatskoj u najvećem riziku za stjecanje infekcije, kako bi maksimalno smanjili mortalitet i morbiditet uzrokovan teškim infekcijama SŽS-a.

## 5. ZAKLJUČAK

Teške infekcije SŽS imaju visoku smrtnost u HIV-om zaraženih osoba koje nisu adherentne u primjeni antiretrovirusne terapije i kod osoba koje ne znaju svoj HIV status te se zbog toga kasno uključuju u zdravstvenu skrb. Iako je uvođenjem ART-a primjećeno smanjenje oportunističkih infekcija, one su i dalje česte ako se bolesnici otkriju kasno, što je bio slučaj u našoj populaciji. Glavni problem s kasnom prezentacijom je što dio tih bolesnika neće postići zadovoljavajući oporavak imunološkog sustava primjenom ART-a, odnosno tijekom kliničkog liječenja bit će težak i praćen visokim morbiditetom i mortalitetom. Visok postotak kasnih prezenata pokazuje da moramo uložiti dodatne napore kako bi se osigurala rana dijagnoza HIV infekcije. Pravovremeno započinjanje antiretrovirusne terapije ključno za smanjenje viremije do nemjerljive razine i rizika od prijenosa HIV-a. Također, bitno je poticati bolesnike da budu redoviti u uzimanju antiretrovirusne terapije jer suboptimalno liječena HIV infekcija nije dovoljna za sprječavanje oportunističkih infekcija i HIV encefalitisa. Stoga, primjena učinkovite antiretrovirusne terapije, s potpunom supresijom viremije i održanom razinom limfocita CD4+, predstavlja glavni faktor u sprječavanju teških infekcija SŽS-a u osoba koje žive s HIV-om.

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Mariji Santini na osmišljavanju teme i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala dr. Filipu Glavaču na pomoći pri formiranju baze podataka.

Zahvaljujem prijateljima koji su strpljivo bili uz mene za vrijeme studiranja.

Veliko hvala mojoj obitelji, posebno mami i tati, na ohrabriranju i pružanju podrške tijekom cijelog školovanja i što su uvijek bili tu za mene.



## LITERATURA

1. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother.* 2016 May;43(3):203-22. doi: 10.1159/000445852
2. HIV info. NIH. gov [Internet]. The Stages of HIV infection; 20.8.2021. [pristupljeno 2.5.2023.] dostupno na: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection>
3. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
4. Nature portfolio [Internet]. The discovery of HIV; 28.11.2018. [pristupljeno 2.5.2023.] dostupno na: <https://www.nature.com/articles/d42859-018-00003-x>
5. Lange JM, Ananworanich J. The discovery and development of antiretroviral agents. *Antivir Ther.* 2014;19 Suppl 3:5-14. doi: 10.3851/IMP2896
6. HIV info. NIH. gov [Internet]. HIV Treatment; 16.8.2021. [pristupljeno 3.5.2023.] dostupno na: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-treatment-basics>
7. Begovac, J. (2020). Okončanje HIV-epidemije u Hrvatskoj. *Infektološki Glasnik*, 39(2), 48–49. doi:10.37797/ig.39.2.3
8. KFF [Internet]. The Global HIV/AIDS pandemic; 18.4.2023 [pristupljeno 3.5.2023.] dostupno na: [https://www.kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hivaids-epidemic/#endnote\\_link\\_560330-1](https://www.kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hivaids-epidemic/#endnote_link_560330-1)
9. Collins S, Namiba A, Sparrowhawk A, Strachan S, Thompson M, Nakamura H. Late diagnosis of HIV in 2022: Why so little change? *HIV Med.* 2022 Dec;23(11):1118-1126. doi: 10.1111/hiv.13444
10. UNAIDS [Internet]. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [pristupljeno 7.5.2023.] dostupno na: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj [pristupljeno 9.5.2023.] dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/>
12. A.Moullignier, Atteintes du système nerveux central et infection par le VIH-1, *Revue Neurologique*, Volume 162, Issue 1, 2006, Pages 22-42, ISSN 0035-3787
13. Saylor D. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1397-1421. doi: 10.1212/CON.0000000000000647
14. Dai L, Mahajan SD, Guo C, Zhang T, Wang W, Li T, i sur. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *J Neurol Sci*. 2014 Jul 15;342(1-2):88-92. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.031
15. Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF, i sur. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes. *J Infect*. 2011 Apr;62(4):301-8. doi: 10.1016/j.jinf.2011.02.003
16. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee; Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, i sur. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):527-34. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03291.x
17. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol*. 2002 Jun;8(3):158-67. doi: 10.1080/13550280290049723
18. Paruk, H. F., & Bhigjee, A. I. (2021). Review of the neurological aspects of HIV infection. *Journal of the Neurological Sciences*, 425, 117453. doi:10.1016/j.jns.2021.117453
19. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, i sur.; European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a

- consensus definition. *HIV Med.* 2011 Jan;12(1):61-4. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x
20. Collazos J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management. *CNS Drugs.* 2003;17(12):869-87. doi: 10.2165/00023210-200317120-00002
21. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. AIDS and opportunistic infections; 20.5.2021. [pristupljeno 7.5.2023.] dostupno na: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>
22. Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System. *Cells.* 2019 Oct 13;8(10):1245. doi: 10.3390/cells8101245
23. Vigil KJ, Salazar L, Hasbun R. Community-Acquired Meningitis in HIV-Infected Patients in the United States. *AIDS Patient Care STDS.* 2018 Feb;32(2):42-47. doi: 10.1089/apc.2017.0286
24. Britz E, Perovic O, von Mollendorf C, von Gottberg A, Iyaloo S, Quan V, i sur. The Epidemiology of Meningitis among Adults in a South African Province with a High HIV Prevalence, 2009-2012. *PLoS One.* 2016 Sep 26;11(9):e0163036. doi: 10.1371/journal.pone.0163036
25. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis.* 2010 Mar 15;10:67. doi: 10.1186/1471-2334-10-67
26. Ives, N. J., Gazzard, B. G., & Easterbrook, P. J. (2001). The Changing Pattern of AIDS-defining Illnesses with the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in a London Clinic. *Journal of Infection*, 42(2), 134–139. doi: 10.1053/jinf.2001.0810
27. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, Thorne JE, Danis RP, Meinert CL; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the

era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jun;153(6):1016-24.e5. doi: 10.1016/j.ajo.2011.11.014

28. Huang Y, Zhou O, Zheng Z, Xu Y, Shao Y, Qin C, i sur. Effect of AIDS-defining events at initiation of antiretroviral therapy on long-term mortality of HIV/AIDS patients in Southwestern China: a retrospective cohort study. *AIDS Res Ther.* 2020 Jul 17;17(1):44. doi: 10.1186/s12981-020-00300-4
29. Andrade HB, da Silva I, Ramos GV, Medeiros DM, Ho YL, de Carvalho FB, i sur. Short- and medium-term prognosis of HIV-infected patients receiving intensive care: a Brazilian multicentre prospective cohort study. *HIV Med.* 2020 Nov;21(10):650-658. doi: 10.1111/hiv.12939

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 23.02.1999. godine. Završila sam Osnovnu školu Špansko Oranice, a daljnje sam obrazovanje nastavila u V. gimnaziji u Zagrebu. U 2017. godini upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom osnovne i srednje škole učila sam francuski i njemački jezik. Za vrijeme studiranja sudjelovala sam na studentskim kongresima, a u slobodno vrijeme bavim se trčanjem.