

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Infekcija uzrokovana protozom giardia lamblia u dečjem uzrastu

Infection Caused by Protozoa Giardia Lamblia in Children

*Kristina Arizanović¹, Milica Stanković², Isidora Tasić¹*¹ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija² Institut za patologiju, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

Sažetak Giardia lamblia je protozoa koji izaziva parazitsku infekciju lambliozu/đardiozu. Deca su u većem riziku za razvoj infekcije ovim parazitom od odraslih. Više je faktora rizika koji utiču za nastanak infekcije i svakako sociodemografska i socioekonomska struktura populacije imaju bitnu ulogu. Najčešća klinička manifestacija lamblioze je dijareja, ali i drugi simptomi i znakovi infekcije (osećaj nadutosti i bola u trbuhu, alergijske dermatoze, usporen linearni rast i psihički razvoj) utvrđeni kod kliničkih entiteta lamblioze. Genom parazita je podložan mutacijama i molekularna karakterizacija omogućava utvrđivanje subtipova protozoe i njihovu povezanost sa kliničkim manifestacijama infekcije, rezistencijom na antiparazitske lekove i zoonotskim potencijalom parazita.

Cljučne reči: Giardia lamblia, parazit, infekcija, deca, dijareja

Summary Giardia lamblia is a protozoa that can cause parasitic infection lambliosis/giardiasis. Children are in the higher risk group to develop this infection than adults. Multiple risk factors along with socio-demographic and socio-economic structure of the population, have an important role in contributing to the occurrence of infection. Most common symptomatology is diarrhoea, but there are other signs and symptoms of infection (bloating and pain in the abdomen, allergic dermatosis, slow linear growth and psychological development) existing as clinical entities of lambliosis. Genome of the parasite is susceptible to mutations, and molecular characterisation enables detection of the subtypes of this protozoan and their connection with clinical manifestations of infection, antiparasitic resistance and zoonotic potential.

Key words: Giardia lamblia, parasite, infection, children, diarrhoea

Uvod

Giardia lamblia (G. lamblia) je eukariotski jednoćelijski mikroorganizam koji je čest uzrok nastanka dijareje kod ljudi u celom svetu. U zemljama u razvoju prisutna je visoka prevalencija i incidencija infekcije ovim parazitom. Utvrđene su infekcije turista ovim parazitom nakon boravka u endemskim područjima lamblioze, najčešće zbog korišćenja kontaminirane vode za piće cistama G. lamblia.

Vrste roda Giardia tokom životnog ciklusa imaju dva stadijuma/forme, vegetativni-trofozoit i cistični. Infekcija domaćina nastaje nakon ingestije ciste/i putem kontaminirane vode ili ređe hrane i fekooralnim putem. Nakon izlaganja ciste kiseloj sredini u želucu, dolazi do ekscistacije u trofozoit u proksimalnom delu tankog creva. Trofozoit se umnožava u tankom crevu da bi u nižim partijama creva u nepovoljnim uslovima za parazit došlo do encistacije i formiranja ciste (infektivna forma parazita) koja putem fecesa biva izbačena u spoljnu sredinu (1, 2). Infekcija kod ljudi može biti asimptomatska (najčešće prisutna) ili sa kliničkim manifestacijama (umor, malaksalost, dijareja, malapsorpcija, bolovi u stomaku, gubitak na težini).

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) preko 300 miliona slučajeva infekcije godišnje je uzrokovano vrstom G. lamblia i najranjivija grupa podložna infekciji su deca mlađa od 5 godina (3). Prevalencija lamblioze je 3% u industrijalizovanim zemljama i do 30% u zemljama u razvoju. Kod imunokompetentnih osoba klinički manifestna lamblioza traje 2-3 nedelje, mada se sve češće opisuju hronične infekcije ovim parazitom iako su osobe imunokompetentne. Prisutni su brojni razlozi, a sve češće i rezistencija na antiparazitske lekove. Patoanatomski supstrat, odnosno histološke promene (vilozna atrofija, atrofija kripti, apoptoza enterocita) nisu uvek prisutne kod obolelih i najčešće su u neskladu sa kliničkim manifestacijama (4). Pročavanje genoma G.lamblia svakako će doprineti još boljem razumevanju lamblioze (5).

Diskusija

Giardia lamblia je parazit koji izaziva lambliozu/đardiozu najčešću parazitsku infekciju kod ljudi i životinja. Deca su u većem riziku za razvoj ove infekcije od odraslih. Više studija je pokazalo povezanost infekcije ovim parazitom sa higijenom, ishranom, imunološkim statusom domaćina, socioekonomskim statusom i pojedinim demografskim

parametrima. U razvijenim zemljama, faktori rizika povezani sa *G. lamblia* infekcijom su loša lična higijena, ishrana neopranim (ili oprani kontaminiranom vodom) voćem i povrćem i korišćenje kontaminirane vode za piće. Osim toga, postoji povezanost ekonomskog statusa i infekcije, s obzirom da je većina inficiranih imala nizak socioekonomski status. Deca mlađa od 5 godina su u većem riziku za razvoj infekcije, i to češće deca ženskog pola (6, 7). Brojni faktori rizika su povezani sa pojavom ove infekcije kod dece, a jedan od njih je i nivo edukacije roditelja (8).

Po podacima SZO *G. lamblia* je treći uzročnik dijarealnog oboljenja u svetu i naročito su ugrožena deca mlađa od pet godina u najrazvijenijim zemljama. Iako ne dovodi do sistemske infekcije i najčešće je asimptomatska infekcija, sve više je prisutan različit spektar kliničkih entiteta ove parazitoze. Mnoga pitanja o patogenezi infekcije lamblioze nemaju precizan i potpun odgovor. Iako su brojne studije pokazale da je infekcija ovim parazitom česta u dečjem uzrastu, čak 30%, detekcija parazita u stolici nije uvek u korelaciji sa dijarejom kod obolele dece (9, 10).

Dnevni boravak za decu predškolskog uzrasta predstavlja mesto sa velikom mogućnošću transmisije uzročnika mnogih enteričnih infekcija, pa tako i protozoae *G. lamblia* (11). Neka istraživanja su pokazala da infekcija vrstom *G. lamblia* ima uticaj na linearni rast dece i za to postoje nekoliko objašnjenja. Hronična infekcija često dovodi do promene funkcije digestivnog trakta i apsorpcije nutrijenata. Takođe, sistemska inflamacija izazvana hroničnom lambliozom utiče na hormone rasta i insulinu sličanom faktoru rasta 1 (12, 13).

Konvencionalna mikroskopija (KVM) za detekciju parazita iz uzoraka stolice ima nisku senzitivnost i specifičnost. Nove imunodijagnostičke metode za detekciju antigena u uzorcima stolice (brzi imunohromatografski testovi, imunoenzomske metode) poboljšavaju dijagnostičke mogućnosti u detekciji i identifikaciji parazita (14, 15). Molekularne metode svakako mogu dati precizne informacije o parazitu. Proučavanjem genoma parazita utvrđeno je 8 genotipova kompleksa *G. lamblia*, a kod ljudi su prisutni genotipovi A i B (16). Aktuelna su istraživanja vezana za zoonotski potencijal parazita i utvrđivanje korelacije genotipova parazita sa kliničkom prezentacijom infekcija (17, 18), kao i moguću ulogu u terapijskom neuspehu u lečenju lamblioze. Naime sve je prisutnija rezistencija ove protozoa na standardne lekove iz grupe nitroimidazola (19).

Molekularna karakterizacija *G. lamblia* korišćenjem PCR metode je pokazala statističku značajnost u povezanosti detekcije parazita i osećaja nadutosti, perzistentne dijareje, povraćanja i bola u truhu. U jednoj od studija u Egiptu utvrđeno je da su deca predškolskog uzrasta bila najosetljivija na infekciju *G. lamblia* (20). Korišćenjem PCR-RFLP (eng. Restriction fragment length polymorphism) metode na osnovu sekvence gena glutamat dehidrogenaze nedavno istraživanje je pokazalo povezanost nekih od simptoma i znakova lamblioze sa određenim subtipovima *G. lamblia*. Primećena je korelacija između genotipova AI, AII i

BIII sa bolom u truhu. Pacijenti koji su imali prisutan AI genotip imali su izražen gubitak težine, dok su pacijenti BIII genotipa imali dijareju. Ovo istraživanje je pokazalo i to, da su najčešći rezervoari infekcije ljudi, iako subtipovi koji imaju zoonotski potencijal, kao AI i BIII, takođe predstavljaju rizik za epidemiju lamblioze (21).

Ustanovljena je bitna uloga asimptomatskih osoba u transmisiji bolesti, posebno u područjima sa niskom higijenom i lošim sanitarnim uslovima (22). Kliničke studije su pokazale da deca sa infekcijom mogu imati nespecifične simptome i znakove kao što su bol, dispepsija, astenična neuroza i alergijske dermatoze. Dispepsijski i kožni alergijski sindromi su prevalentniji kod dece uzrasta od 2 – 3 godine, dispepsija kod dece 4 – 7 godina i dispepsija i bol kod dece od 13 – 15 godina, dok su deca uzrasta 13 – 15 godina, kao najčešći simptom imala bol u truhu (23). Kod dece sa lambliozom je pokazan i značajno viši nivo IgE u odnosu na decu bez dokazanog prisustva parazita, što pokazuje moguću vezu između lamblioze i alergija. Jedno od mogućih objašnjenja je da infekcija parazitom *G. lamblia* povećava senzitivnost prema određenim antigenima u hrani zbog povećane penetracije antigena kroz oštećenu intestinalnu mukozu (24).

Na uzorcima biopsija duodenuma kod pacijenata sa lambliozom rađene su morfološke studije i analize imunohistohemijskih reakcije za indicibilnu azot monoksid sintazu (iNOS). Ovaj enzim stvara azot monoksid koji je uključen u odbranu domaćina od bakterija i parazita. Azot monoksid je slobodni radikal sa biološkom funkcijom i stvara se iz L-arginina. Pre uzorkovanja bioptata potvrđeno je prisustvo *G. lamblia* u stolici ELISA metodom ili je prisustvo potvrđeno mikroskopskom detekcijom trofozoita u duodenalnoj tečnosti. U uzorcima bioptata duodenuma kod dece kontrolne grupe, odnosno kod dece bez prisustva *G. lamblia* infekcije, utvrđena je visoka imunoreaktivnost na iNOS u enterocitima, ćelijama intestinalnih kripti i endotelinih ćelija krvnih sudova i vezivnog tkiva lamine proprie. Međutim, u ispitivanoj grupi, kod dece kod kojih je potvrđeno prisustvo parazita, uočena je smanjena imunoreaktivnost na iNOS, kraći vilusi i velika količina mukusa u epitelu i enterocitima. Ustanovljene promene mogu biti razlog malapsorcionog sindroma kod dece. Naredne morfološke i imunohistohemijske studije vezane za sluzokožu duodenuma kod dece sa utvrđenom lambliozom mogle bi da razjasne varijacije kliničkih manifestacija infekcije, od asimptomatskih do težeg oblika lamblioze (25).

Zaključak

Infekcija parazitom *G. lamblia* je česta kod dece, potrebno je istaći značaj ove parazitoze za javno zdravlje i zdravlje pojedinca, pogotovu dece mlađeg uzrasta. Molekularne metode ispitivanja trebale bi da potvrde zoonotski potencijal parazita i utvrde povezanost određenih subtipova parazita i kliničkih manifestacija lamblioze kod obolelih, a naročito kod dečije populacije.

Literatura

- Adam RD. Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(3):447-475.
- Carranza PG, Lujan HD. New insights regarding the biology of *Giardia lamblia*. *Microbes and infection*. 2010;12(1):71-80.
- Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS one*. 2013;8(9):e72788.
- Cernikova L, Faso C. Five facts about *Giardia lamblia*. 2018;14(9):e1007250.
- McArthur AG, Morrison HG, Nixon JE, Passamaneck NQ, Kim U, Hinkle G, et al. The *Giardia* genome project database. *FEMS microbiology letters*. 2000;189(2):271-273.
- Anim-Baidoo I, Narh CA, Oddei D, Brown CA, Enweronu-Laryea C, Bando B, et al. *Giardia lamblia* infections in children in Ghana. *The Pan African medical journal*. 2016;24:217.
- Kasaei R, Carmena D, Jelowdar A, Beirumvand M. Molecular genotyping of *Giardia duodenalis* in children from Behbahan, southwestern Iran. *Parasitology research*. 2018;117(5):1425-1431.
- Naz A, Nawaz Z. Cross-sectional epidemiological investigations of *Giardia lamblia* in children in Pakistan. 2018;136(5):449-453.
- Muhsen K, Cohen D, Levine MM. Can *Giardia lamblia* infection lower the risk of acute diarrhea among preschool children? *Journal of tropical pediatrics*. 2014;60(2):99-103.
- Haque R, Mondal D, Karim A, Molla IH, Rahim A, Faruque AS, et al. Prospective case-control study of the association between common enteric protozoal parasites and diarrhea in Bangladesh. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(9):1191-1197.
- Guimarães S, Sogayar MI. Occurrence of *Giardia lamblia* in children of municipal day-care centers from Botucatu, São Paulo State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 1995;37(6):501-506.
- Lehto KM, Fan YM, Oikarinen S, Nurminen N, Hallamaa L. Presence of *Giardia lamblia* in stools of six- to 18-month old asymptomatic Malawians is associated with children's growth failure. 2019;108(10):1833-1840.
- Bartelt LA, Platts-Mills JA. *Giardia*: a pathogen or commensal for children in high-prevalence settings? *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(5):502-507.
- Natasa M-T, Otasevic S, Tasić I. The efficiency of immunoenzyme assay in the diagnosis of lamblia. *Central European Journal of Medicine*. 2010;5:464-469.
- Miladinovj -Tasj N, Tasic SA, Tasi A, Zdravkovj D. Modern diagnostics of giardiasis. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2008;25:97-101.
- Pijnacker R, Mughini-Gras L, Heusinkveld M, Roelfsema J, van Pelt W, Kortbeek T. Different risk factors for infection with *Giardia lamblia* assemblages A and B in children attending day-care centres. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2016;35(12):2005-2013.
- Mero S, Kirveskari J, Antikainen J, Ursing J, Rombo L, Kofoed PE, et al. Multiplex PCR detection of *Cryptosporidium* sp, *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* directly from dried stool samples from Guinea-Bissauan children with diarrhoea. *Infectious diseases (London, England)*. 2017;49(9):655-663.
- Ahmad AA, El-Kady AM, Hassan TM. Genotyping of *Giardia duodenalis* in children in upper Egypt using assemblage-specific PCR technique. *PLoS one*. 2020;15(10):e0240119.
- Escobedo AA, Ballesteros J, González-Fraile E, Almirall P. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for *Giardia* infections in children. *Acta tropica*. 2016;153:120-127.
- Ismail MA, El-Akkad DM, Rizk EM, El-Askary HM, El-Badry AA. Molecular seasonality of *Giardia lamblia* in a cohort of Egyptian children: a circannual pattern. *Parasitology research*. 2016;115(11):4221-4227.
- Viesy S, Abdi J, Haghani K, Valizadeh R, Mirzaei A. *Giardia Lamblia* Subtypes and Their Relationship with Clinical Symptoms in Patients with Giardiasis. *Infectious disorders drug targets*. 2020;20(3):396-400.
- Peréz Cordón G, Cordova Paz Soldan O, Vargas Vásquez F, Velasco Soto JR, Sempere Bordes L, Sánchez Moreno M, et al. Prevalence of enteroparasites and genotyping of *Giardia lamblia* in Peruvian children. *Parasitology research*. 2008;103(2):459-465.
- Zalpaeva TL. [Clinical symptoms of giardia infection in children]. *Meditsinskaia parazitologija i parazitarnye bolezni*. 2002(3):29-32.
- Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, Jiménez JC, Rojas R, Gil M, et al. Association between giardiasis and allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1998;81(3):261-265.
- Mokrzycka M, Kolasa A, Kosierkiewicz A, Wiszniewska B. Inducible nitric oxide synthase in duodenum of children with *Giardia lamblia* infection. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2010;48(2):191-196.

Primljen/Received: 21.02. 2022.

Prihvaćen/Accepted: 10.03.2022.

Correspondence to:

Dr Kristina Arizanović
 Đermanovićeva 12, 16000 Leskovac
 Mail: xtinaa93@gmail.com