

# Gljivične infekcije pluća u imunokompromitiranih bolesnika

---

Škugor, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:050221>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Škugor**

**Gljivične infekcije pluća u  
imunokompromitiranih bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Nikoline Bašić-Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis i objašnjenje kratica

AIDS – Sindrom stečene imunodeficijencije (eng. *acquired immune deficiency syndrome*)

AmB – Amfotericin B

BAL – Bronhoalveolarni lavat

BDG -  $\beta$ -D-glukan

CMV – Citomegalovirus

CNI – Inhibitori kalcineurina (eng. *calcineurin inhibitors*)

CNS – Središnji živčani sustav (eng. *central nervous system*)

COVID-19 – eng. Coronavirus disease

CT – Kompjutorizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

EBUS-TBNA – Endobronhalni ultrazvuk s transbronhalnom punkcijom (eng. *Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration*)

HIV – Virus humane imunodeficijencije (eng. *Human Immunodeficiency Virus*)

IA – Invazivna aspergiloza

IC – Invazivna kandidijaza (eng. *invasive candidiasis*)

IDSA – eng. *Infectious Diseases Society of America*

IFI – Invazivna gljivična infekcija (eng. *invasive fungal infection*)

KDIGO – eng. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KT – Transplantacija bubrega (eng. *kidney transplantation*)

L-AmB – Liposomalni amfotericin B

LDH – Laktat dehidrogenaza

mNGS – metagenomsko sekvenciranje nove generacije

PCR – Polimerazna lančana reakcija (eng. *polymerase chain reaction*)

PJP – Pneumocystis jiroveci pneumonija

RTR – Primateelj bubrežnog presatka (eng. *renal transplant recipient*)

SARS-CoV-2 – Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (eng. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SOT – Bolesnici s transplantiranim solidnim organom (eng. *solid organ transplant*)

TMP/SMX – Trimetoprim/sulfametoksazol

# Sadržaj

Sažetak

Summary

<b>Uvod</b> .....	1
<b>Povijest transplantacije bubrega</b> .....	3
<b>Rizični čimbenici za razvoj infekcije nakon transplantacije</b> .....	3
<b>Gljivične infekcije pluća</b> .....	5
<b>Pneumocystis jiroveci pneumonija</b> .....	5
<b>Kriptokokoza</b> .....	7
<b>Aspergiloza</b> .....	8
<b>Histoplazmoza</b> .....	9
<b>Kandidijaza</b> .....	11
<b>Mukormikoza</b> .....	11
<b>Kokcidioidomikoza</b> .....	12
<b>Blastomikoza</b> .....	12
<b>Emergomikoza</b> .....	13
<b>COVID-19 i gljivične infekcije pluća</b> .....	13
<b>Nuspojave i interakcije antifungalnih lijekova</b> .....	14
<b>Ishodi liječenja</b> .....	15
<b>Zaključak</b> .....	16
<b>Zahvale</b> .....	17
<b>Literatura</b> .....	18
<b>Životopis</b> .....	26

# Sažetak

**Naslov rada:** Gljivične infekcije u imunokompromitiranih bolesnika

**Autor rada:** Monika Škugor

Transplantacija bubrega predstavlja metodu izbora za liječenje završnog stadija bubrežne bolesti. U posttransplantacijskom periodu potrebna je primjena imunosupresivne terapije. Imunosupresivi preveniraju odbacivanja presatka, ali povećavaju rizik za razvoj različitih infekcija. Nakon kardiovaskularnih bolesti, infekcije su drugi najčešći uzrok smrti u bolesnika s bubrežnim presatkom. Unatoč profilaksi koja je znatno smanjila pojavnost pojedinih infekcija, one ostaju bitnim uzrokom komplikacija i mogu znatno utjecati na ishod liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Gljivične infekcije spadaju među rjeđe posttransplantacijske komplikacije, ali imaju visoku stopu pobolijevanja i smrtnosti. Obično uzrokuju infekcije u imunokompromitiranih bolesnika kao što su bolesnici s bubrežnim presatkom u kojih se mogu prezentirati atipičnom kliničkom slikom. Predstavljaju značajan problem u dijagnostici i liječenju. Zbog imunosupresivne terapije potrebno je pridati osobitu pažnju izboru antifungalnih lijekova i upotrijebljenoj dozi kako ne bi došlo do razvoja nuspojava i interakcija između lijekova. U ovom radu osvrnut ću se na najčešće uzročnike gljivičnih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika, njihovu kliničku sliku, dijagnostiku i liječenje.

**Ključne riječi:** Transplantacija bubrega, gljivična infekcija, antifungalni lijekovi

# Summary

**Title:** Fungal lung infections in renal transplant recipients

**Author:** Monika Škugor

Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease. Immunosuppressive therapy is required in the post-transplant period. Immunosuppressants prevent graft rejection, but also make the patient susceptible to developing infections. Infections are the second most common cause of death in renal transplant recipients after cardiovascular diseases. Despite prophylaxis, which significantly reduces the incidence of certain infections, they remain a significant cause of complications and can significantly affect the outcome of end-stage renal disease treatment. Fungal infections are the less common post-transplant complications, but have a high morbidity and mortality rate. They usually cause infections in immunocompromised patients such as renal transplant recipients, in whom they may present with an atypical clinical presentation.

For this reason, they are challenging to diagnose and treat. Due to immunosuppressive therapy, it is necessary to pay special attention to the type of antifungal drugs and the dose used to avoid developing side effects and drug interactions.

This paper will present the most common causes of fungal infections in renal transplant recipients, their clinical presentation, diagnosis and treatments.

**Keywords:** Kidney transplantation, fungal infection, antifungal drugs



## Uvod

Transplantacija bubrega metoda je izbora za liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti, do čega najčešće dovode dijabetička nefropatija, tubulointersticijski nefritis, glomerulonefritis i policistična bubrežna bolest (1, 2). Nakon KT potrebna je primjena imunosupresivne terapije. Međutim, imunosupresivi, uz sprječavanje odbacivanja presatka, također potiskuju obrambeni sustav primatelja te ga tako čine podložnijim za razvoj posttransplantacijskih infekcija (1). Prema dosadašnjim istraživanjima jednogodišnje preživljenje nakon KT je >90%, dok je petogodišnje >80%. Prema istraživanju Ruppel i Felipe, 8,6% pacijenata s bubrežnim presatkom umrlo je u periodu od 5 godina nakon transplantacije, a u 53% slučajeva uzrok je bila infekcija (3). Najčešći uzrok smrti u primatelja bubrežnog presatka su kardiovaskularne komplikacije, a slijede ih infekcije. Infekcije se prema izloženosti mikroorganizmima mogu podijeliti na infekcije podrijetlom od davatelja, infekcije podrijetlom od primatelja, infekcije iz opće zajednice i bolničke infekcije (1). Prema vremenu pojave nakon transplantacije infekcije se mogu podijeliti u tri vremenska okvira. Tijekom prvih trideset dana mogu se razviti infekcije podrijetlom od primatelja poput posttransplantacijske pneumonije, zatim postoperativne komplikacije i bolničke infekcije. Najčešće su uzrokovane bakterijama i u manjoj mjeri virusima. Od prvog do šestog mjeseca nakon transplantacije povećana je učestalost oportunističkih infekcija, prije svega zbog imunosupresivne terapije. Povećana je učestalost virusnih infekcija, posebno citomegalovirusne infekcije. Kasni period, nakon šest mjeseci od transplantacije, obilježavaju infekcije stečene u zajednici i oportunističke infekcije. Razvoj infekcija u tom razdoblju ovisi o imunosnom stanju bolesnika te o primjeni profilakse.

### Timeline of infections postkidney transplant

Early (<1 month)	Months 1–6	Late >6 months
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative complications</li> <li>• Urinary tract infection</li> <li>• Donor derived infections</li> <li>• <i>C. difficile</i> colitis</li> <li>• HSV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV viremia/disease (depending on prophylaxis)</li> <li>• Urinary tract infection</li> <li>• BK viremia</li> <li>• Respiratory virus infections</li> <li>• Community acquired pneumonia</li> <li>• Mycobacterial/fungal infection depending on risk factors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratory viruses</li> <li>• Urinary tract infection</li> <li>• BK nephropathy</li> <li>• Late CMV (post prophylaxis)</li> <li>• PTLD</li> <li>• Other opportunistic infection based on risk factors</li> <li>• Late PCP (depends on prophylaxis)</li> </ul>

Slika 1. Infekcije nakon KT (4)

Gljivične infekcije su mnogo rjeđa komplikacija u usporedbi s bakterijskim i virusnim. Najčešći uzročnik je *Candida sp.* (1, 5). Prema Hagertyju i Ortizu, kako navode Nambiar i Silibovsky, gljivične infekcije se rjeđe razvijaju u RTR – a u odnosu na bolesnike s presađenim drugim solidnim organima (6). 5% svih infekcija nakon KT - a otpada na gljivične infekcije (7). Invazivne gljivične infekcije javljaju se u oko 3,5% RTR - a, od čega 0 - 26% otpada na *Aspergillus*, 76 – 95% na *Candidu*, 0 – 39% na *Cryptococcus* te 0 – 39% na druge gljivične uzročnike. 5 – 10% bolesnika koji nisu primali antifungalnu profilaksu razvije *Pneumocystis jiroveci* pneumoniju, dok je kod onih koji su primali profilaksu incidencija niža (1). Zbog opasnosti od smrtnog ishoda, bitna je pravodobna dijagnoza i terapija, kao i provedba probira u primatelja i davatelja kako bi se omogućio što bolji ishod liječenja terminalne bubrežne bolesti transplantacijom bubrega (7, 8).

Pneumonija je infekcija pluća koja zahvaća alveole i okolno tkivo, a najčešće je uzrokovana bakterijama (9). 8.9% svih infekcija nakon transplantacije bubrega otpada na infekcije respiratornog trakta (10).

## **Povijest transplantacije bubrega**

Razvoj suvremene transplantacije započeo je početkom 20. stoljeća pa se transplantacija organa smatra jednim od najvećih medicinskih postignuća tog stoljeća. Prva uspješna KT, s jednog na drugog blizanca, izvedena je 1954. godine u Bostonu u Sjedinjenim Američkim Državama. Za uspješnu transplantaciju bubrega bilo je neophodno razviti kiruršku tehniku, ali i imunosupresivne lijekove. Upravo je zbog problema imunološke prepreke prva uspješna transplantacija bubrega provedena na jednojajčanim blizancima. Otkriće imunosupresivnih lijekova omogućava transplantacijsko liječenje široke populacije bolesnika.

Prva uspješna transplantacija bubrega na prostoru bivše Jugoslavije izvedena je 1970. godine u Ljubljani u Sloveniji, a 1971. godine u Rijeci u Republici Hrvatskoj. U oba slučaja davatelj organa je bila majka, a primatelj sin (1, 11).

26. svibnja 2007. godine Republika Hrvatska postala je punopravna članica Eurotransplanta (1).

## **Čimbenici rizika za razvoj infekcije nakon transplantacije**

Najviša pojavnost infekcija je upravo u prvoj postoperativnoj godini. U tom razdoblju, 40 – 80% bolesnika razvije neku od infekcija. Dugotrajno liječenje imunosupresivima slabi funkciju stanične i humoralne imunosti pa tako na općeniti rizik od posttransplantacijske infekcije utječu imunosupresivna terapija, epidemiološki čimbenici i preventivne mjere. Dulja hospitalizacija nakon transplantacije te upotreba takrolimusa i indukcijske terapije također su navedeni kao rizični čimbenici (5, 12, 13). Među starijim primateljima bubrežnog presatka uočena je viša pojavnost infektivnih komplikacija tijekom prve posttransplantacijske godine (14).

Imunokompromitirani bolesnici podložniji su razvoju oportunističkih infekcija u usporedbi s imunokompetentnom populacijom (15). U transplantiranih bolesnika CMV infekcija se može pojaviti de-novo ili reaktivirati. Vremenski period u kojem se ta

infekcija razvije obično iznosi 3 mjeseca od transplantacije. CMV infekcija predstavlja problem jer pogoršava ishod liječenja transplantacijom te, narušavajući funkciju imunskog sustava bolesnika, povećava šanse razvoja drugih oportunističkih infekcija, među kojima su i PJP te invazivna aspergiloza (16). U jednom istraživanju RTR - a uočena je češća reaktivacija CMV – a među starijim bolesnicima u odnosu na mlađe (14).

Rizični čimbenici se donekle razlikuju ovisno o uzročniku. Teško je odrediti utjecaj pojedinog rizičnog čimbenika zbog upotrebe različitih kombinacija imunosupresiva te zbog pridruženih bolesti koji se razlikuju od pacijenta do pacijenta (17).

Veći rizik za razvoj PJP nose CMV infekcija, nekorištenje profilaktičke terapije, muški spol, liječenje rituximabom, odbacivanje presatka, starija dob, limfopenija, pridružene bolesti i prethodno odbacivanje presatka, konkomitantne virusne infekcije, imunosupresivna terapija, specifičnije kombinacije takrolimusa i sirolimusa, ciklosporina i mikofenolat mofetila te sirolimusa i mikofenolat mofetila (10, 13, 17-20).

Veći rizik za razvoj pneumonije među RTR imaju bolesnici s pridruženim bolestima, akutnim odbacivanjem presatka i oni starije dobi (10). Rizik za razvoj kriptokokoze predstavljaju kronična bolest jetre, kronična opstruktivna plućna bolest, starija dob, zloćudni tumori (21) i imunosupresivna terapija (22), dok su razvoju mukormikoze podložniji imunokompromitirani bolesnici i dijabetičari (23, 24, 25) te bolesnici koji primaju deferoksamin (26). Invazivna plućna aspergiloza je još jedna gljivična infekcija kojoj su podložni RTR, pogotovo bolesnici s neutropenijom i oni koji primaju kortikosteroidnu terapiju, stariji bolesnici, dijabetičari te bolesnici s akutnim odbacivanjem presatka koje zahtijeva hemodijalizu. Također su među rizičnim čimbenicima navedeni trajanje dijalize, leukopenija i primjena imunosupresiva (27, 28, 29). Prema istraživanju Geerlingsa i Hoepelmana, šećerna bolest kompromitira humoralnu i staničnu imunost te pojačava adherenciju mikroorganizama na stanice bolesnika pa samim time povećava rizik za razvoj gljivične infekcije. Dob, pridružene bakterijske infekcije i šećerna bolest navedeni su kao čimbenici rizika za razvoj invazivne kandidijaze (28).

# Gljivične infekcije pluća

## Pneumocystis jiroveci pneumonija

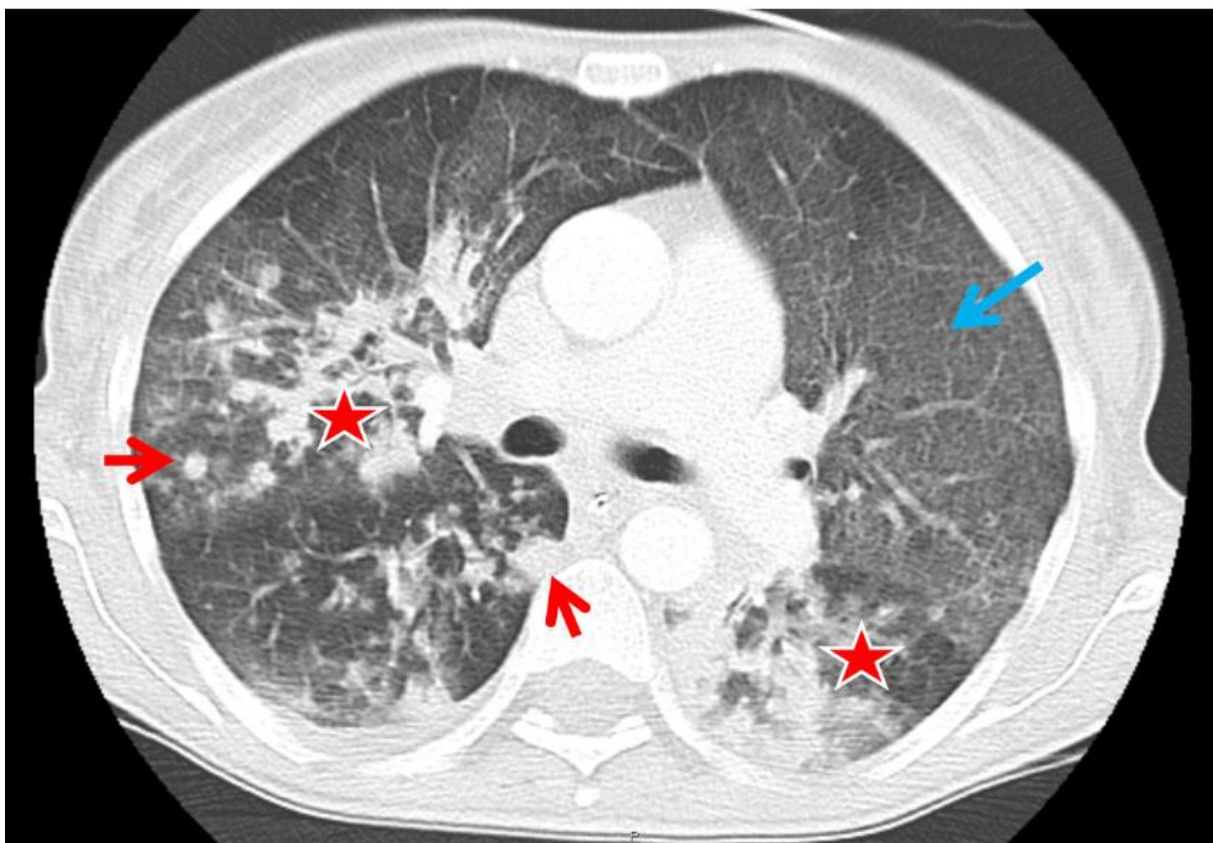
*P. jiroveci*, ranije poznat pod nazivom *P. carinii*, prvotno je smatran parazitom, a danas se svrstava među gljive. Može uzrokovati pneumoniju, a može se prezentirati i asimptomatski. U imunokompromitiranih može uzrokovati po život opasne plućne infekcije uz brzi razvoj simptoma (30, 31). Obično se razvije tijekom prvih 3 – 6 mjeseci nakon transplantacije (5). 5-15% bolesnika koji ne primaju posttransplantacijsku profilaksu razvije PJP, dok je upotrebom profilakse incidencija znatno pala te iznosi manje od 1% (20, 32). Stopa smrtnosti se smanjila upotrebom profilakse, ali je i dalje visoka te može iznositi i do 50% (19).

Najvjerojatniji način infekcije je kapljičnim putem s jedne na drugu osobu (1, 33).

Klinička prezentacija uključuje dispneju, kašalj (34), vrućicu (13, 20).

Dijagnoza PJP temelji se na kliničkim i radiološkim kriterijima te na dokazu *P. jiroveci* patohistološkim prikazom u uzorku induciranog sputuma, bronhoalveolarnog lavata ili materijala uzetog transbronhalnom biopsijom (20, 35). Na CT-u se obično vide bilateralni difuzni infiltrati (12). Može se koristiti i PCR, uzimajući u obzir činjenicu da je na temelju PCR nalaza teško razlučiti je li u pitanju kolonizacija ili infekcija (20). Ako se od pacijenta ne može uzeti BAL, opravdano je koristiti uzorak periferne krvi za daljnje pretrage, ali je osjetljivost manja u usporedbi s uzorcima BAL-a (12). Od seroloških pretraga praćenje serumskog  $\beta$ -D-glukana je osjetljiva, ali nedovoljno specifična metoda. Zadnjih se godina istražuje metagenomsko sekvenciranje nove generacije (mNGS) kao novo dijagnostičko pomagalo. Pokazalo se kao uspješna metoda pogotovo jer može detektirati više vrsta uzročnika i pogodnija je za bolesnike u kojih uzimanje uzoraka tkiva nije moguće. Međutim, cijena te pretrage je još uvijek visoka pa nije u širokoj primjeni (12, 36).

Prema istraživanju Christie i Walti, koji su uspoređivali RTG i CT nalaze RTR s nalazima HIV-pozitivnih bolesnika, nađene su razlike na CT-u, ali ne i na rentgenskim nalazima. Kod RTR-a dominiraju multifokalne konsolidacije i čvorići, dok im je zajednički nalaz zasjenjenje poput mliječnog stakla (37).



Slika 2. CT nalaz pacijenta s presađenim bubregom i PJP (37)

PJP je ozbiljna komplikacija te ju je potrebno što ranije dijagnosticirati i liječiti. Prvu liniju terapije predstavlja trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) u dnevnoj dozi od 15 – 20 mg/kg, dok se za drugu liniju terapije preporuča intravenski pentamidin. Preporuča se davanje terapije 14 – 21 dan. U slučaju teže kliničke slike može se u terapiju dodati i prednizolon, 40 – 60 mg/kg kroz 5 – 7 dana (38).

Kao profilaksa se isto koristi TMP/SMX koji je znatno smanjio incidenciju PJP (39, 32). Prema istraživanju El-Reshaid i Al-Bader TMP/SMX predstavlja učinkovitu profilaksu kod bolesnika s transplantiranim solidnim organom te ga preporučuju i za bolesnike s refraktornim autoimunim bolestima. Iako se preporučuje primjena profilakse za sve RTR, ne postoji definitivna odluka koliko dugo bi se trebala primjenjivati (41). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) i UK Renal association (UKKA) smjernice preporučuju upotrebu profilakse u trajanju 3 – 6 mjeseci nakon transplantacije kod svih RTR – a. European Renal Association (ERA) preporučuje profilaksu u trajanju od 4 mjeseca, a American Transplant Association preporučuje 6 – 12 mjeseci (18). Nedavno istraživanje je pokazalo da je

šestomjesečna profilaktička terapija dnevnom jednostrukom dozom (DSS) TMP/SMX učinkovitije od dvostruke doze triput tjedno (TWDS) (41). U slučaju nuspojava na TMP/SMX, može se upotrijebiti dapson ili atovakon (1, 42).

## **Kriptokokoza**

Kriptokokoza je rijetka posttransplantacijska oportunistička infekcija uzrokovana gljivom *Cryptococcus spp.*, najčešće *C. neoformans* i *C. gattii*. Prenosi se inhalacijom inkapsuliranih kvasnica ili preko transplantiranog organa. Zahvaća CNS i pluća, a može se i proširiti te zahvatiti više organa. Čini 7-8% gljivičnih infekcija od kojih obolijevaju SOT, a najčešće se pojavljuje u RTR - a (43). Smrtnost se kreće između 31% i 76%. Prema nekim starijim studijama incidencija kandidijaze i aspergiloze se smanjila zbog upotrebe profilakse, dok je incidencija kriptokokoze ostala ista. Na kriptokokozi možemo posumnjati u RTR - a koji su na imunosupresiji te imaju vrućicu i nespecifične neurološke simptome. Prognozu pogoršavaju visoke vrijednosti kreatinina, zatajenje jetre i diseminirana infekcija (22, 44-46). Radiološki se mogu vidjeti nodularne lezije ili plućni infiltrati. Može se napraviti i antigenski test. Uzimajući u obzir činjenicu da pacijenti s plućnim oblikom bolesti često imaju zahvaćen i CNS, preporučljivo je napraviti i lumbalnu punkciju (43). Prema IDSA smjernicama lijek prvog izbora za plućnu kriptokokozi je flukonazol, a u slučaju rezistencije preporuča se upotreba vorikonazola. S obzirom na to da se flukonazol eliminira putem bubrega preporučeno je smanjiti dozu u bolesnika s transplantiranim bubregom. Za liječenje kriptokokoze CNS-a preporuča se liposomalni amfotericin B (47). Preporuča se i smanjivanje imunosupresivne terapije tijekom liječenja (43).

## Aspergiloza

Invazivna aspergiloza je oportunistička gljivična infekcija od koje rijetko obolijevaju imunokompetentne osobe. Najčešći uzročnik je *A. fumigatus*, koji gotovo isključivo uzrokuje infekciju putem inhalacije. Češće se javlja u pacijenata sa zatajenjem bubrega, koji su bili na dijalizi, kod pacijenata s ponavljanim bakterijskim infekcijama, leukopenijom, CMV infekcijom i kod pacijenata na visokim dozama imunosupresiva ili retransplantiranih. (43). Spada u rijetke komplikacije nakon transplantacije organa, ali predstavlja rizik za višu stopu smrtnosti i odbacivanje presatka. Prevalencija je viša u pacijenata s transplantiranom jetrom ili plućima u odnosu na ostale transplantacije solidnih organa (48). Incidencija se kreće između 0.7% i 4% među RTR, dok se smrtnost kreće u rasponu od 65% do 92%. Klinički se može prezentirati dispnejom i vrućicom, a za dijagnozu se mogu koristiti CT i mikrobiološki nalazi sputuma (29). U slučaju negativnih mikrobioloških nalaza u dijagnostici invazivnih plućnih gljivičnih infekcija korisnim se pokazao endobronhalni ultrazvuk s transbronhalnom punkcijom (EBUS-TBNA) (49). Zahvaća pluća i može diseminirati, uglavnom u pacijenata s neutropenijom ili onih koji su na imunosupresivnoj i kortikosteroidnoj terapiji. Neutropenija i korištenje kortikosteroida ubrajaju se među rizične čimbenike za razvoj ove invazivne bolesti. Respiratorni simptomi su nespecifični. Prva linija terapije je vorikonazol, ali postoji problem razvoja rezistencije na taj lijek. Prema istraživanju Herbrechta i Denninga smrtnost IA kreće se između 40% i 70%. Prema istraživanju Seoka i Huha IA je najčešća gljivična infekcija u RTR-a, dok je prema drugom istraživanju treća najčešća gljivična infekcija u toj skupini bolesnika s incidencijom 0,5 – 4% (27, 28). Rizični čimbenici za razvoj IA su visoke doze kortikosteroida, KOPB, pothranjenost, bolesti jetre, opekline i dijabetes. Lijek izbora za invazivnu plućnu aspergilozu je vorikonazol, dok se kao alternativa mogu koristiti L-AmB, amfotericin B – deoksikolat, itrakonazol, posakonazol i ehinokandin (50). Vorikonazol bi se trebao primjenjivati 2 tjedna nakon nestanka simptoma, iako neki autori preporučuju i dužu terapiju (29). U novije vrijeme se pojavila rezistencija na vorikonazol i to putem dva mehanizma: inhalacijom konidija rezistentnih na azole ili produljena terapija azolima kod pacijenata s kroničnim oblikom aspergiloze (27). Starija dob, šećerna bolest, akutno odbacivanje presatka i pridružena bakterijska infekcija povezani su s višom smrtnošću (28).



Aspergiloza se može razviti i prije KT. Kronična plućna aspergiloza se, između ostalog, može prezentirati i kao aspergilom. Zbog naknadne imunosupresije i koinfekcija koje povećavaju rizik za razvoj IA preporuča se kirurško liječenje prije transplantacije (51).



Slika 3. Aspergiloza kože nogu. Bolesnik s transplantiranim bubregom i elefantijazom nogu. Ljubaznošću doc.dr.sc. Nikoline Bašić-Jukić

### **Histoplazmoza**

*Histoplasma capsulatum* uzrokuje histoplazmozu, rijetku infekciju koja se najčešće očituje unutar prve posttransplantacijske godine, a može se očitovati kao kronična plućna histoplazmoza (52, 53). U imunokomprimiranim se može prezentirati u

diseminiranom obliku koji ima visok mortalitet, dok se blagi oblik može pojaviti i kod imunokompetentnih. Može se prezentirati kavitacijama u gornjem dijelu pluća, što predstavlja problem kod diferencijalne dijagnoze zbog sličnosti s tuberkulozom.

Simptomi su kašalj, vrućica i dispneja. U dijagnozi su korisne radiološke, mikrobiološke i antigenske pretrage, dok kultura predstavlja zlatni standard za dijagnozu. IDSA smjernice preporučuju liječenje itrakonazolom u trajanju od barem jedne godine (52). Diseminirani oblik bolesti se pojavljuje u imunokompromitiranih bolesnika među kojima su i bolesnici s transplantiranim organima, ali se uglavnom povezuje s oboljelima od AIDS-a. Dijagnoza uključuje histopatologiju, mikroskopiju i gljivične kulture te test na *Histoplasma* antigen (54). Histoplazmoza se može prezentirati kao akutna primarna, kronična kavitacijska i progresivna diseminirana, a razviti se može kao primarna infekcija, reaktivacija latentne infekcije ili kao infekcija podrijetlom od donora (53, 55). Bolest se, uz vrućicu i dispneju, može prezentirati i gubitkom na težini, umorom, blagim respiratornim simptomima. Liposomalni amfotericin B je lijek prvog izbora za diseminirani oblik, uz nastavak liječenja itrakonazolom. Preporuke za trajanje liječenja variraju od 12 tjedana za akutni oblik do dulje od 12 mjeseci za diseminirani (56). Prema podacima od Transplant-Associated Infection Surveillance Network incidencija histoplazmoze među pacijentima s presatkom organa iznosi 0,1%. U ranom stadiju bolesti povišen LDH može ukazati na diseminirani oblik (53). Do infekcije može doći inhalacijom, endogenom reaktivacijom i transmisijom s darivateljevog organa. 50% bolesnika razvije respiratorne simptome, dok 75% razvije simptome diseminirane histoplazmoze. Retrospektivna studija bolesnika s diseminiranom bolešću pokazala je stopu smrtnosti od 31% u imunokompromitiranih (57). Incidencija je najviša među imunokompromitiranim, pogotovo HIV-pozitivnim.

Itrakonazol može imati interakcije s kalcineurin inhibitorima koji se koriste u imunosupresivnoj terapiji tako što povisuje njihovu koncentraciju u krvi (55). Antifungalna profilaksa se preporuča pacijentima s transplantiranim plućima ako donor ima pozitivne serološke nalaze (43).

## Kandidijaza

Spada u najčešće gljivične infekcije nakon transplantacije organa.

Imunokompromitirani pacijenti su posebno podložni razvitku IC. Rizik za razvoj te bolesti nose kolonizacija, antibiotici, kortikosteroidi, neutropenija, imunosupresivi, šećerna bolest, boravak na odjelu intenzivne njege i urinarna kateterizacija (43, 58). Kod RTR – a rizik predstavljaju komplicirani operativni zahvat, bubrežna disfunkcija i dijaliza, parenteralna prehrana i hiperglikemija. Uglavnom zahvaća krvotok i abdomen. Povezana je s visokom stopom smrtnosti. Preporučena terapija za IC u RTR - a je ehinokandin (kaspofungin, mikafungin ili anidulafungin). Drugi preporučeni lijek je flukonazol. Neosjetljivost na flukonazol češća je u žena, pacijenata koji su prethodno primali taj lijek ili ganciklovir te u dijabetičara. Kao alternativa mogu se primijeniti L-AmB ili vorikonazol. Liječenje bi trebalo trajati bar 2 tjedna nakon nestanka uzročnika iz krvi ili nestanka simptoma. Plućna infekcija kandidom je rijetka pojava. Kod RTR - a kandida češće uzrokuje urinarne infekcije. U profilaktičkoj terapiji mogu se koristiti flukonazol, ehinokandini i AmB u trajanju od barem 4 tjedna (43).

## Mukormikoza

Mukormikoza je rijetka, ali invazivna infekcija koja znatno utječe na posttransplantacijsku smrtnost, koja iznosi i do 50%. Uzročnici su gljive iz reda *Mucormorales*. Imunokompromitirani bolesnici i dijabetičari su podložniji razvoju te bolesti u odnosu na zdrave pojedince. Plućni oblik je, uz rino-orbito-cerebralni najčešći. Najteži oblik bolesti je diseminirana mukormikoza i to obično u pacijenata koji su na imunosupresiji. Ima nespecifične simptome, teško se dijagnosticira te je potrebna agresivna terapija. Liječi se kirurški i s AmB (23, 26, 59). COVID – 19 infekcija je također spomenuta kao rizični čimbenik za razvoj mukormikoze (25).

## **Kokcidioidomikoza**

To je rijetka komplikacija koju mogu uzrokovati *C. immitis* i *C. posadasii*, a može se manifestirati kao pneumonija. Može potjecati od donora, pojaviti se nakon transplantacije bubrega ili može doći do reaktivacije infekcije u samog primatelja (60). Prijenos kokcidioidomikoze putem transplantata opisan je kod primatelja plućnog, bubrežnog i jetrenog presatka. Simptomi su nespecifični pa se mogu prezentirati kao vrućica, dispneja, kašalj i malaksalost. Na razvoj bolesti možemo utjecati pravodobnim probirom i profilaksom visokorizičnih bolesnika. Smjernice preporučuju profilaksu u slučaju aktivne infekcije ili pozitivnih seroloških nalaza u donora te profilaksu flukonazolom za pacijente koji su već imali kokcidioidomikozu ili pozitivnu serologiju prije transplantacije organa (43). Teži oblici se liječe AmB, a zatim s flukonazolom. Bitna je prevencija bolesti osnovnim higijenskim mjerama (60).

## **Blastomikoza**

Blastomikoza, infekcija uzrokovana gljivom *Blastomyces*, ubraja se među rjeđe posttransplantacijske komplikacije. Prema istraživanju Parajulija i Wicka blastomikoza se kod RTR u 80% slučajeva prezentirala kao pneumonija, a u diseminiranom obliku je često zahvaćala i kožu. Ne prenosi se s osobe na osobu, već se bolesnik može zaraziti udisanjem spora iz zraka. Simptomi uključuju vrućicu i kašalj. Dijagnosticira se direktnom vizualizacijom iz sputuma, BAL-a ili tkiva, a od koristi mogu biti i serološke pretrage. Blaži oblici se mogu liječiti azolima, dok je za teže oblike prvotna terapija AmB uz nastavak liječenja azolima nakon poboljšanja kliničke slike (60).

## **Emergomikoza**

Emergomikoza je rijetka multisistemska bolest koja se može prezentirati vrućicom, kožnim promjenama, gubitkom na težini i kao plućna bolest. Za dijagnozu se može koristiti PCR (60).

## **COVID-19 i gljivične infekcije pluća**

Pojavom nove virusne bolesti pojavilo se pitanje njenog utjecaja na imunokompromitirane bolesnike i na razvoj drugih infekcija u toj skupini bolesnika (24). COVID-19 infekcija uzrokovana je koronavirusom SARS-CoV-2 i povezana je s povećanim rizikom za nastanak gljivičnih infekcija u RTR - a (24, 61). Dodatni rizik predstavlja i liječenje COVID-19 infekcije kortikosteroidima i imunomodulatornim lijekovima (24). Uočena je povezanost s razvojem mukormikoze, za koju je jedan od glavnih čimbenika rizika šećerna bolest (25).

Problem predstavlja diferencijalna dijagnoza zbog radioloških sličnosti i nespecifičnih simptoma poput vrućice, pogotovo u razlikovanju PJP i COVID-19. Osim vrućice, neki od zajedničkih obilježja su dispneja, suhi kašalj, limfocitopenija i intersticijska pneumonija (62). Iako imaju dosta sličnu kliničku prezentaciju, jedna od razlika je što se COVID-19 obično na CT-u očituje kao difuzne periferne promjene tipa mliječnog stakla, dok su promjene kod PJP obično smještene centralno (61).

Iako su nedavne studije pokazale povećanu pojavnost koinfekcije COVID-19 i PJP, točna brojka zasad je nepoznata (62).

## Nuspojave i interakcije antifungalnih lijekova

Bolesnici s presađenim organima podložni su posttransplantacijskim infekcijama koje se često očituju nespecifičnim simptomima pa je bitna što ranija dijagnoza i adekvatno liječenje (7). Međutim, imunosni sustav te populacije je jako suprimiran u posttransplantacijskom razdoblju pa je potrebno paziti na interakcije antifungalnih lijekova i imunosupresiva, kao i na nuspojave kako bi se postigao optimalan ishod liječenja.

Liposomalni amfotericin B spada u nefrotoksične lijekove te je njegova upotreba povezana s povećanom učestalosti odbacivanja bubrežnog presatka (44). Također može izazvati hiponatrijemiju, hipokalemiju i povišenje serumskog kreatinina (47). U liječenju aspergiloze preferira se vorikonazol zbog boljeg učinka i manje nuspojava u usporedbi s L-AmB (29).

Vorikonazol se metabolizira preko jetre pa predstavlja bolji izbor za pacijente s oštećenjem bubrežne funkcije, ali može uzrokovati oštećenje jetre i smetnje vida.

Triazoli inhibiraju P450 enzimski sustav i mogu imati interakcije s imunosupresivnim lijekovima, osobito s CNI. Flukonazol povećava koncentraciju takrolimusa (47).

Iako je TMP-SMX izrazito učinkovit u smanjivanju incidencije PJP – e, potencijalno može uzrokovati leukopeniju, trombocitopeniju, povišenje serumskog kreatinina i kalija. (42). Prema istraživanju Martina i Fishmana, kako navode Prasad i Beckley, TMP/SMX može izazvati nuspojave u obliku supresije koštane srži, hiperkalemije, osipa, hepatitisa, intersticijskog aseptičnog meningitisa i pankreatitisa. Upravo zato je bitno taj lijek koji se koristi u profilaksi PJP – e dobro dozirati kako bi se infekcija spriječila uz što manje nuspojava, a u dovoljnoj dozi da djeluje profilaktički (41, 63). Studije su pokazale da je profilaktička doza TMP/SMX uzrokovala manje nuspojava od terapijske doze (64).

## Ishodi liječenja

Bolesnici s bubrežnim presatkom podložni su razvoju infekcija pa je bitna što ranija dijagnoza i prikladno liječenje kako ne bi došlo do odbacivanja presatka ili smrti.

Ishodi su posljednjih godina poboljšani upotrebom profilakse i odgovarajućih antifungalnih lijekova, kao i sve osjetljivije dijagnostike. Mnogobrojni rizični čimbenici utječu na povećanje stope smrtnosti od infekcija kod bolesnika s presađenim bubregom. Među te čimbenike ubrajaju se starija dob, šećerna bolest, presađeni organ s mrtvog darivatelja, akutno odbacivanje presatka i konkomitantna bakterijska infekcija (28, 65). Koinfekcija *P. jiroveci* i CMV povećava rizik za odbacivanje presatka i pogoršava kliničku sliku (66). U slučaju kriptokokoze rizični čimbenici koji su utjecali na višu stopu smrtnosti bili su visoke koncentracije kreatinina, zatajenje jetre i diseminirana infekcija (44).

## Zaključak

Transplantacija bubrega uspješna je metoda liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti koji je utjecao na produljenje životnog vijeka bolesnika i na poboljšanje kvalitete života, ali i taj postupak nosi svoje rizike. Bolesnici s presađenim bubregom mogu imati razne posttransplantacijske komplikacije, među kojima važno mjesto imaju infekcije. Zbog imunosuprimiranog stanja tih pacijenata bitno je imati u vidu i neke rijetke uzročnike, kao i atipičnu prezentaciju bolesti. Gljivične infekcije pluća ne spadaju među najčešće posttransplantacijske komplikacije, ali mogu imati ozbiljne posljedice poput odbacivanja presatka i smrti. Stoga je potrebno provesti odgovarajuću dijagnostiku i primijeniti optimalne terapijske doze. Primjena imunosupresiva znatno je smanjila odbacivanje presatka, a primjena profilakse razvoj infekcija. Međutim, oni mogu imati svoje nuspojave, kao i međusobne interakcije pa je važno prilagoditi doze kako bi ishod liječenja bio optimalan, uz što manje nuspojava i komplikacija.



## Zahvale

Zahvaljujem doc.dr.sc. Bašić-Jukić na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada i na tome što me zainteresirala za područje nefrologije. Upućujem zahvale svojoj obitelji i prijateljima na potpori koju su mi pružili tijekom studiranja. Također se zahvaljujem svim profesorima koji su s entuzijazmom pokušali nama studentima što više približiti svijet medicine.

## Literatura

1. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž ur. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
2. Szymańska A, Mucha K, Kosieradzki M, Nazarewski S, Pączek L, Foroniewicz B. Organization of Post-Transplant Care and the 5-Year Outcomes of Kidney Transplantation. *International Journal Of Environmental Research And Public Health* 2022;19:2010. doi:10.3390/ijerph19042010
3. Chen Y, Li R, Gu L, Xu K, Liu Y, Zhang R. Risk factors and etiology of repeat infection in kidney transplant recipients. *Medicine* 2019;98:e17312. doi:10.1097/MD.00000000000017312
4. Alsharidi A, Kumar D, Humar A. Infections in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Transplantation, Bioengineering And Regeneration* 2017:503-512. doi:10.1016/B978-0-12-801734-0.00035-7
5. Saad EJ, Fernández P, Azua AEC, et al. INFECTIONS IN THE FIRST YEAR AFTER RENAL TRANSPLANT. *Published online* 2020:11.
6. Nambiar P, Silibovsky R, Belden K. Infection in Kidney Transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation* 2018:307-327. doi:10.1007/978-3-319-19617-6\_22
7. Bandi V, Shekar M, Elumalai R, Elayaperumal I, Yelahanka R, Anandkumar D et al. Prevalence and outcome of systemic fungal infections in renal transplant recipients - A tertiary care experience. *Saudi Journal Of Kidney Diseases And Transplantation* 2019;30:1137.
8. Hebert J, Barr E, Magee C. Pacemaker-related *Candida parapsilosis* fungaemia in an immunosuppressed renal transplant recipient. *BMJ Case Reports* 2021;14:e242917. doi:10.1136/bcr-2021-242917
9. Yesiler F, Yazar Ç, Sahintürk H, Zeyneloglu P, Haberal M. Posttransplant Pneumonia Among Solid Organ Transplant Recipients Followed in Intensive Care Unit. *Experimental And Clinical Transplantation* 2022;19:83-90. doi:10.6002/ect.2021.0215
10. Dizdar OS, Ersoy A, Akalin H. Pneumonia after kidney transplant: incidence,

- risk factors, and mortality. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(3):205-211. doi:10.6002/ect.2013.0093
11. Primc D, Rački S, Arnol M, et al. THE BEGINNINGS OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN SOUTH-EAST EUROPE. *Acta Clin Croat*. 2020;59(1):135-140. doi:10.20471/acc.2020.59.01.16
  12. Xu J, Yu Y, Lv J, Yang S, Wu J, Chen J et al. Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing to Diagnose *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplantation Recipients. *Annals Of Transplantation* 2021;26. doi:10.12659/AOT.931059
  13. Xie D, Xu W, You J, Yuan X, Li M, Bi X et al. Clinical descriptive analysis of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplantation recipients. *Bioengineered* 2021;12:1264-1272. doi:10.1080/21655979.2021.1911203
  14. Hemmersbach-Miller M, Alexander B, Sudan D, Pieper C, Schmader K. Infections after kidney transplantation. Does age matter?. *Clinical Transplantation* 2019;33:e13516. doi:10.1111/ctr.13516
  15. Chandra A, Rao S. N, Malhotra K. Fatal allograft mucormycosis complicating severe COVID-19 infection and bacterial pyelonephritis. *Transplant Infectious Disease* 2022;24. doi:10.1111/tid.13793
  16. Chuleerarux N, Thongkam A, Manothummetha K, Nematollahi S, Dioverti-Prono V, Torvorapanit P et al. Does Post-Transplant Cytomegalovirus Increase the Risk of Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Of Fungi* 2021;7:327. doi:10.3390/jof7050327
  17. Kim J, Jeong K, Lee D, Lee S, Lee S, Yang J et al. Epidemiology, risk factors, and clinical impact of early post-transplant infection in older kidney transplant recipients: the Korean organ transplantation registry study. *BMC Geriatrics* 2020;20. doi:10.1186/s12877-020-01859-3
  18. Kim J, Han A, Lee H, Ha J, Kim Y, Han S. Impact of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia on kidney transplant outcome. *BMC Nephrology* 2019;20. doi:10.1186/s12882-019-1407-x
  19. Lee S, Huh K, Joo D, Kim M, Kim S, Lee J et al. Risk factors for *Pneumocystis*

- jirovecii pneumonia (PJP) in kidney transplantation recipients. *Scientific Reports* 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-01818-w
20. Ozgen Alpaydin A, Avkan Oguz V, Cakmakci S, Erguden C, Egeli T, Yildiz S et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients: A National Center Experience. *Experimental And Clinical Transplantation* 2020. doi:10.6002/ect.2020.0080
21. Chen Y, Lee W, Tsai C, Fan W, Wu P, Wang F. Incidence of and risk factors for cryptococcosis in kidney transplant recipients in Taiwan—A nationwide population-based study. *International Journal Of Infectious Diseases* 2019;88:154-158. doi:10.1016/j.ijid.2019.08.021
22. Li K, Khan A, Mishra S, Zhabokritsky A. Disseminated cryptococcal infection in a patient with a remote renal transplant. *Canadian Medical Association Journal* 2021;193:E211-E214. doi:10.1503/cmaj.200825
23. Thomas S, Pawar B, Fernandes D, Nayar S, George P, Cherian S. An Unusual Case of Pulmonary Mucormycosis. *Transplantation Proceedings* 2018;50:3943-3945. doi:10.1016/j.transproceed.2018.06.001
24. Arana C, Cuevas Ramírez R, Xipell M, Casals J, Moreno A, Herrera S et al. Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transplant Infectious Disease* 2021;23. doi:10.1111/tid.13652
25. Meshram H, Kute V, Chauhan S, Desai S. Mucormycosis in post-COVID-19 renal transplant patients: A lethal complication in follow-up. *Transplant Infectious Disease* 2021;23. doi:10.1111/tid.13663
26. Turnbull A, Chembo C, Leikis M, Pidgeon G, Arnold L, Hay N et al. A Case of Pulmonary Mucormycosis in a Renal Transplant Recipient. *Nephrology* 2017;22:657-657. doi:10.1111/nep.12855
27. Pilmis B, Garcia-Hermoso D, Alanio A, Catherinot E, Scemla A, Jullien V et al. Failure of voriconazole therapy due to acquired azole resistance in *Aspergillus fumigatus* in a kidney transplant recipient with chronic necrotizing aspergillosis. *American Journal Of Transplantation* 2018;18:2352-2355. doi:10.1111/ajt.14940
28. Seok H, Huh K, Cho S, Kang C, Chung D, Huh W et al. Invasive Fungal

- Diseases in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors for Mortality. *Journal Of Clinical Medicine* 2020;9:1824. doi:10.3390/jcm9061824
29. Trnacevic S, Mujkanovic A, Nislic E, Begic E, Karasalihovic Z, Cickusic A et al. Invasive Aspergillosis After Kidney Transplant - Treatment Approach. *Medical Archives* 2018;72:456. doi:10.5455/medarh.2018.72.456-458
30. Szydłowicz M, Jakuszko K, Szymczak A, Piesiak P, Kowal A, Kopacz Ż et al. Prevalence and genotyping of *Pneumocystis jirovecii* in renal transplant recipients—preliminary report. *Parasitology Research* 2018;118:181-189. doi:10.1007/s00436-018-6131-0
31. Ricci G, Santos D, Kovacs J, Nishikaku A, de Sandes-Freitas T, Rodrigues A et al. Genetic diversity of *Pneumocystis jirovecii* from a cluster of cases of pneumonia in renal transplant patients: Cross-sectional study. *Mycoses* 2018;61:845-852. doi:10.1111/myc.12823
32. Garg N, Jorgenson M, Descourouez J, Saddler C, Parajuli S, Astor B et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney and simultaneous pancreas kidney transplant recipients in the present era of routine post-transplant prophylaxis: risk factors and outcomes. *BMC Nephrology* 2018;19. doi:10.1186/s12882-018-1142-8
33. Desoubeaux G, Dominique M, Morio F, Thepault R, Franck-Martel C, Tellier A et al. Epidemiological Outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Are Not Limited to Kidney Transplant Recipients: Genotyping Confirms Common Source of Transmission in a Liver Transplantation Unit. *Journal Of Clinical Microbiology* 2016;54:1314-1320. doi:10.1128/JCM.00133-16
34. Hamroun A, Lenain R, Bui Nguyen L, Chamley P, Loridant S, Neugebauer Y et al. Hypercalcemia is common during *Pneumocystis* pneumonia in kidney transplant recipients. *Scientific Reports* 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-49036-w
35. Lagrou K, Chen S, Masur H, Viscoli C, Decker C, Pagano L et al. *Pneumocystis jirovecii* Disease: Basis for the Revised EORTC/MSGERC Invasive Fungal Disease Definitions in Individuals Without Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 2021;72:S114-S120. doi:10.1093/cid/ciaa1805

36. Zhang F, Chen J, Huang H, Deng X, Zhang W, Zeng M et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and treatment guidance of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients. *European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2021;40:1933-1942. doi:10.1007/s10096-021-04254-x
37. Christie A, Walti L, Charimo J, Rauch A, Furrer H, Meyer A et al. Imaging patterns of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive and renal transplant patients – a multicentre study. *Swiss Medical Weekly* 2019. doi:10.4414/smw.2019.20130
38. White P, Price J, Backx M. Therapy and Management of *Pneumocystis jirovecii* Infection. *Journal Of Fungi* 2018;4:127. doi:10.3390/jof4040127
39. Urbancic K, Ierino F, Phillips E, Mount P, Mahony A, Trubiano J. Taking the challenge: A protocolized approach to optimize *Pneumocystis* pneumonia prophylaxis in renal transplant recipients. *American Journal Of Transplantation* 2017;18:462-466. doi: 10.1111/ajt.14498
40. El-Reshaid K, Al-Bader S. Hypercalcemic crisis as a prodromal feature of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Saudi Journal Of Kidney Diseases And Transplantation* 2018;29:993. doi: 10.4103/1319-2442.239630
41. Yang H, Pang L, Hu X, Wang W, Xu B, Zhang X et al. Effectiveness and safety evaluation of thrice weekly double strength vs daily single strength trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of *pneumocystis jirovecii* pneumonia after kidney transplantation: a two year prospective cohort study. *Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2021;24:210-216. doi:10.18433/jpps31488
42. Chapman F, Dickerson J, Daly C, Clancy M, Geddes C. Impact of Increased Duration of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Prophylaxis for *Pneumocystis* Pneumonia After Renal Transplant. *Annals Of Transplantation* 2019;24:625-630. doi:10.12659/AOT.918195
43. Shoham S, Marr K. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiology* 2012;7:639-655. doi:10.2217/fmb.12.28
44. Ponzio V, Camargo L, Medina-Pestana J, Perfect J, Colombo A. Outcomes of

- cryptococcosis in renal transplant recipients in a less-resourced health care system. *Transplant Infectious Disease* 2018;20:e12910. doi:10.1111/tid.12910
45. Yang M, Zhang X, Hu J, Zhao H, Li L. Cryptococcosis in Patients following Kidney Transplantation: A 9-Year Retrospective Clinical Analysis at a Chinese Tertiary Hospital. *Biomed Research International* 2019;2019:1-7. doi:10.1155/2019/7165160
46. Rojo-Martin M, de Toro Peinado I, Ruiz Mesa J, Palop Borrás B. Cryptococcal infection in renal transplant: two case reports and a literature review. *Revista Española De Quimioterapia* 2021;34:158-161. doi:10.37201/req/123.2020
47. Fujioka K, Nagai T, Kinoshita Y, Urushihara M, Hamasaki Y, Shishido S et al. Successful treatment with voriconazole combined with amphotericin B-liposome for fluconazole-resistant pulmonary cryptococcosis after renal transplantation. *CEN Case Reports* 2019;8:261-265. doi:10.1007/s13730-019-00403-6
48. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamoth F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild J. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infectious Diseases* 2021;21. doi:10.1186/s12879-021-05958-3
49. Dąbrowska M, Durlak M, Maskey-Warzęchowska M, Mazurkiewicz M, Mikołajczyk-Kornik N, Krenke R. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration as a New Diagnostic Tool for Invasive Pulmonary Mycoses. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(3):333-336. doi:10.6002/ect.2015.0366
50. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg B, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clinical Infectious Diseases* 2021;72:S121-S127. doi:10.1093/cid/ciaa1751
51. Jha V, Mahapatra D, Ghana P, Jairam A, Sharma P. The therapeutic dilemma in pre-transplant asymptomatic aspergilloma: A case report and review of literature. *Saudi Journal Of Kidney Diseases And Transplantation* 2021;32:568. doi:10.4103/1319-2442.335473

52. Baker J, Kosmidis C, Rozaliyani A, Wahyuningsih R, Denning D. Chronic Pulmonary Histoplasmosis—A Scoping Literature Review. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;7. doi:10.1093/ofid/ofaa119
53. Sethi J, Gupta K, Mohanty T, Gupta S, Ahluwalia J, Kohli H. Fever of Unknown Origin in a Renal Transplant Recipient: Lactate Dehydrogenase as an Important Clue to Diagnosis. *Experimental And Clinical Transplantation* 2020;18:390-391. doi:10.6002/ect.2018.0380
54. Vasconcellos I, Dalla Lana D, Pasqualotto A. The Role of Molecular Tests in the Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis. *Journal Of Fungi* 2019;6:1. doi:10.3390/jof6010001
55. Cuellar-Rodriguez J, Avery R, Lard M, Budev M, Gordon S, Shrestha N et al. Histoplasmosis in Solid Organ Transplant Recipients: 10 Years of Experience at a Large Transplant Center in an Endemic Area. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:710-716. doi:10.1086/604712
56. Jha VK, Mahapatra D. Disseminated Histoplasmosis Masquerading as Significant Weight Loss Eight Years Post Renal Transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31(4):868-873. doi:10.4103/1319-2442.292324
57. Fernandes A, Viana L, Mansur J, Françoso M, Santos D, Silva H et al. Sepsis-like histoplasmosis in a kidney transplant patient. *Brazilian Journal Of Nephrology* 2018;40:95-97. doi:10.1590/1678-4685-JBN-3767
58. Kung H, Huang P, Chen W, Ko B, Chen Y, Chang S et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. *Journal Of Microbiology, Immunology And Infection* 2018;51:1-17. doi:10.1016/j.jmii.2017.07.006
59. Serris A, Danion F, Lanternier F. Disease Entities in Mucormycosis. *Journal Of Fungi* 2019;5:23. doi:10.3390/jof5010023
60. Agrawal A, Ison M, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology* 2021;17:286-295. doi:10.2215/CJN.15971020
61. Skonieczny P, Heleniak Z, Szostakiewicz M, Kuziemski K, Dębska-Ślizień A. Co-infection of COVID-19 and pneumocystosis in the patient after kidney



transplantation. Polish Archives Of Internal Medicine 2021.  
doi:10.20452/pamw.15996

62. Peng J, Ni M, Du D, Lu Y, Song J, Liu W et al. Successful treatment of a kidney transplant patient with COVID-19 and late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Annals Of Clinical Microbiology And Antimicrobials* 2021;20.  
doi:10.1186/s12941-021-00489-w
63. Prasad G, Beckley J, Mathur M, Gunasekaran M, Nash M, Rapi L et al. Safety and efficacy of prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation. *BMC Infectious Diseases* 2019;19. doi:10.1186/s12879-019-3944-0
64. Pan J, Fu Y, Cao Y, Feng G, Zhao J, Shi X et al. Single-Center Retrospective Analysis of Prophylaxis and Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with Renal Dysfunction After Renal Transplantation. *Annals Of Transplantation* 2020;25. doi:10.12659/AOT.925126
65. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology* 2018;13:755-762.  
doi:10.2215/CJN.11511017
66. Lee S, Park Y, Kim S, Ko E, Chung B, Yang C. The impact of cytomegalovirus infection on clinical severity and outcomes in kidney transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Microbiology And Immunology* 2020;64:356-365. doi:10.1111/1348-0421.12778

## **Životopis**

Rođena sam 28.08.1996. godine u Šibeniku. Od 2003. do 2011. godine pohađala sam Osnovnu školu Petra Krešimira IV., a od 2011. do 2015. godine Gimnaziju Antuna Vrančića u Šibeniku. 2015. godine sam upisala Prehrambenu tehnologiju na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu u Zagrebu koji sam pohađala godinu dana, a zatim upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tečno govorim engleski jezik.