

# Prevenција gljivičnih infekcija u hematoloških bolesnika

---

**Golubović, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:105:436322>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ivana Golubović**

**Prevenција gljivičnih infekcija u  
hematoloških bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ivana Golubović**

**Prevenција gljivičnih infekcija u  
hematoloških bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr.sc. Ane Budimir, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/21.

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1.Uvod.....</b>	<b>1</b>
1.1.Gljivične infekcije.....	5
1.2. Invazivna aspergiloza.....	7
1.3. Aspergillus.....	8
1.4. Invazivna aspergiloza- Tablica 1.....	10
1.5. Invazivne gljivične infekcije u mikrobiološkoj dijagnostici.....	12
1.6. Primjena beta-D glukana u hematologiji.....	12
1.7. Ostale invazivne gljivične infekcije.....	14
1.8. Infekcije izazvane Candida spp.....	15
1.9. Cryptococcus.....	17
<b>2. Dijagnostika infekcije izazvane kvasnicama.....</b>	<b>18</b>
2.1. Dijagnostika infekcije plijesnima.....	20
2.2. Faktori rizika za nastanak gljivičnih infekcija.....	22
2.3. Rizik za nastanak invazivne gljivične infekcije- Tablica 2.....	23
2.4. Antifungalni lijekovi.....	24
2.5. Terapija invazivnih gljivičnih infekcija.....	27
2.6. Prevencija gljivičnih infekcija.....	28
2.7. Primarna profilaksa.....	28

2.8. Sekundarna profilaksa.....	29
2.9. Preemptivna, empirijska i ciljana terapija.....	29
<b>3. Smjernice protektivne izolacije.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Ciljani lijekovi u hematologiji i njihova plućna toksičnost.....</b>	<b>37</b>
<b>5. Zaključak.....</b>	<b>38</b>
<b>6. Zahvale.....</b>	<b>39</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>40</b>
<b>8. Životopis.....</b>	<b>43</b>

## **SAŽETAK**

Ivana Golubović

### **PREVENCIJA GLJIVIČNIH INFEKCIJA U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA**

Invazivne gljivične infekcije su problem kako suvremene medicine tako i hematologije a to se posebno odnosi na imunokompromitirane bolesnike. Uzrok tome je taj što se posljednjih godina veliki broj bolesnika liječi transplantacijom koštane srži, posljedično tome postaje imunokompromitiran, te tako postoji visok rizik za mortalitet i morbiditet zbog gljivičnih infekcija. Od iznimne je važnosti pravodobno postaviti dijagnozu kod takvih bolesnika jer o tome ovisi rezultat izlječenja. Ako se dijagnoza ne postavi na vrijeme moguć je letalan ishod takvog bolesnika. Zahvaćenosti gljivičnim infekcijama podliježu uglavnom svi organi te organski sustavi. Veliku ulogu u liječenju imunokompromitiranih bolesnika oboljelih od gljivičnih infekcija imaju antifungalni lijekovi kojih je zadnjih godina na tržištu dostupan velik broj a neki od njih imaju minimalne nuspojave. Kojom vrstom antifungalnog lijeka će se bolesnik liječiti ovisi o njegovom općem stanju, nalazima i vrsti gljivične infekcije na koju se sumnja ili je dokazana kao i o stavu i preferenciji kliničara koji ga liječi. Antifungalni lijekovi osim u liječenju već nastalih gljivičnih infekcija koriste se i profilaktički te za cilj imaju spriječavanje nastanka infekcija uzrokovanih gljivama. Osim antifungalnih lijekova, u prevenciji gljivičnih infekcija se koriste i pročišćavanje zraka, putem HEPA filtera, kod ugroženih skupina bolesnika, posebna priprema hrane i rigorozna dezinfekcija u prostorima boravka. Bolesnici kod kojih se primjenjuju antifungalni lijekovi su visokorizični hematološki bolesnici-bolesnici s akutnom leukemijom i produženom neutropenijom te bolesnici nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

**Ključne riječi:** invazivne gljivične infekcije, imunokompromitirani bolesnici, antifungalni lijekovi

## **SUMMARY**

Ivana Golubović

### **PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS IN HEMATOLOGICAL PATIENTS**

Invasive fungal infections are a problem of both, modern medicine and haematology and this is especially true in the case of immunocompromised patient. The reason for this is that in recent years a large number of patients are treated by bone marrow transplantation, consequently, they become immunocompromised, and thus there is a high risk of mortality and morbidity due to fungal infections. It is extremely important to make a timely diagnosis in such patients because the result of the treatment depends on it. If the diagnosis is not made in time, the lethal outcome of such a patient is possible. All organs and organ systems can be affected by fungal pathogens. Antifungal drugs have a major role in the treatment of immunocompromised patients suffering from fungal infections. There is a number of antifungals available on the market in recent years and some of them have minimal side effects. The choice of antifungal drug for the treatment of infected patient depends on his general condition, laboratory findings and the type of fungal infection suspected or proven, as well as on the attitude and preference of the clinician treating him. Except for the treatment of pre-existing fungal infections, antifungal drugs are also used prophylactically with the aim to prevent infections caused by fungi. In addition to antifungal drugs, air purification is also used in the prevention of fungal infections, via HEPA filters, in vulnerable groups of patients, special food preparation and rigorous disinfection of patients rooms. Patients receiving antifungal drugs belong to the group of high risk haematological patients: patients with acute leukaemia and prolonged neutropenia and patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**Key words:** invasive fungal infections, immunocompromised patients, antifungal drugs



# PREVENCIJA GLJIVIČNIH INFEKCIJA U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

## 1. UVOD

Bakterijske infekcije u imunokompromitiranih bolesnika posljedica su teške i produžene neutropenije. Neutropenija je često pridružena imunosupresiji, pa se u takvih bolesnika uz bakterijsku infekciju mogu razviti i pridružene infekcije gljivama i virusima.(1) Bakterije su najčešći uzročnici infekcije u bolesnika sa febrilnom neutropenijom. Iako su gram- pozitivne bakterije češće, gram -negativne bakterijske infekcije praćene su većom smrtnosti pa su sa kliničkog gledišta puno veći terapijski problem. U hematoloških bolesnika koji boluju od, uglavnom, zloćudnih tumora te se liječe agresivnom citotoksičnom terapijom već na samom početku liječenja može se predvidjeti razina rizika za nastanak bakterijske infekcije. Težina rizika određuje profilaksu, vrijeme primjene i izbor empirijske terapije. Faktori rizika su teški mukozitis, znakovi oštećenja probavnog sustava, poremećaj mentalnog i neurološkog statusa, infekcije centralnih venskih katetera i plućni infiltrati.(1) Teška oštećenja jetrene i bubrežne funkcije također su važni pokazatelji nastanka infekcije. S obzirom na težinu i trajanje neutropenije, tip zloćudnog tumora i primijenjenu terapiju, rizik je moguće podijeliti na mali, srednji i veliki rizik nastanka infekcije. Brojni faktori određuju racionaliziranje terapije. Naime, mali broj studija u kliničkim ispitivanjima objektivno procjenjuje vrijednost antimikrobnog liječenja te zato nema dovoljno kliničkih pokazatelja koji se temelje na medicinskim dokazima. Da bi sve bilo dokazivo potrebno je poznavati epidemiološku situaciju na odjelu i u bolnici. Terapijski pristup svakako ovisi o bolesnikovu riziku za nastanak bakterijske infekcije i riziku za razvoj teških komplikacija i kliničkog tijeka koji može ozbiljno ugroziti bolesnikov život. U pravilu, tijekom liječenja bolesnici primaju više ciklusa agresivnih citostatika te su izloženi opetovanim bakterijskim ali i gljivičnim i virusnim infekcijama.(1) Zbog primjene profilaktičke i empirijske terapije dolazi do razvoja rezistentnih infekcija. Jedna od njih je i MRSA- metilicin rezistentan *Staphylococcus aureus* koji se posljednjih godina sve češće dokazuje u nadzornim kulturama imunokompromitiranih bolesnika. On je rezistentan na

sve  $\beta$ -laktamske antibiotike osim cefalosporina pete generacije. Povećana primjena vankomicina u liječenju infekcije bakterijom MRSA dovela je do porasta infekcija izazvanih bakterijom *Enterococcus* spp. rezistentnim na vankomicin -VRE. Profilaksa u bolesnika visokog rizika pomoću levofloksacina i ciprofloksacina danas je standardni pristup u liječenju. Profilaksa obično traje do oporavka od neutropenije. Nužno je pratiti nadzorne kulture i procijeniti mogućnost nastanka rezistencije. To se posebno odnosi na rezistenciju gram- negativnih bakterija. Načela empirijskog liječenja se zasnivaju na primjeni antibiotika širokog spektra. Važno je naglasiti isto tako da izbor antibiotika ovisi o epidemiološkoj i antimikrobnoj situaciji na odjelu. Postoje dva pristupa u terapiji- strategija postupnog povećanja terapijskog spektra ili deeskalacija terapije. Svrha terapije je da djeluje na *Enterobacterales* i *Pseudomonas aeruginosa*. U slučaju pogoršanja bolesnikova stanja ili pojave rezistentnog soja bakterija terapija se mijenja primjenom antibiotika širokog spektra ili primjenom kombinacije antibiotika. Terapiju je potrebno mijenjati na osnovi mikrobiološkog nalaza ili možebitnog poznatog uzročnika 24-72 sata nakon početka liječenja. Terapiju je također potrebno mijenjati ako se bolesnikovo stanje pogoršava ili ako nema odgovora na terapijsko liječenje. Ako je bolesnikovo stanje u progresiji kao moguće uzročnike treba uzeti u obzir gljive i viruse. U bolesnika u kojih se stanje pogoršava a nadzorne kulture ne upućuju na bakterijsku infekciju, invazivna gljivična infekcija je često uzrok vrućice u neutropeničnih bolesnika.

Koliko dugo se primjenjuje empirijska terapija u kliničkoj praksi određuju dvije situacije- u prvoj predlaže se prekid antibiotika 72 sata nakon što je bolesnik postao hemodinamski stabilan te nema vrućicu najmanje 48 sati. Bolesnika treba i dalje promatrati 24-48 sati ako se radi o neutropeniji te u slučaju pojave vrućice odmah uključiti antibiotsku terapiju nakon uzimanja mikrobioloških uzoraka. Druga situacija uključuje prekid antibiotske terapije nakon oporavka broja neutrofilnih granulocita-faza izlaska iz neutropenije.(1)

Virusi su sveprisutni ljudski patogeni koji uvelike mogu komplicirati tijek hematološkog liječenja u imunokompromitiranih bolesnika. Hematološki bolesnici izloženi su češćim i težim virusnim infekcijama zbog svoje osnovne bolesti, intenzivnih i agresivnih programa liječenja kemoterapijom, liječenja imunosupresivnom terapijom ili liječenja alogenom transplantacijom.(2) Od kliničkog su značaja humani herpes virusi, virus hepatitisa B i C,

respiratorni virusi-virus influence te polioma virusi-JC i BK virusi. Razvoj molekularne medicinske dijagnostike pridonio je boljem poznavanju patogeneze virusnih infekcija u hematološkog bolesnika te omogućio brzu dijagnostiku, izradu postupnika za prevenciju, praćenje i liječenje pojedinih virusnih infekcija u hematologiji.(2)

Što se herpes- virusa tiče, njihovo glavno biološko obilježje je da nakon primarne infekcije dolazi do uspostave doživotne latentne infekcije u ciljnim stanicama. U fazi latencije nastupa ekspresija samo malog broja latentnih gena, dok u fazi aktivne infekcije dolazi do prepisivanja genoma kao i svih virusnih proteina koji se sintetiziraju u jezgri stanice i nakon toga dovode do njene citolize. Od bitnog je značaja serološka obrada važnijih virusa prije imunosupresivne terapije i alogenične transplantacije u hematološkog bolesnika. U hematoloških bolesnika najčešći je po svojoj pojavnosti CMV(cito megalovirus). Herpes viruse je moguće uzgojiti u kulturi stanica što je omogućio i razvoj važnih antivirusnih lijekova kao što su aciklovir i ganciklovir. U svakodnevnoj kliničkoj praksi danas je metoda lančane polimerazne reakcije (PCR) za koju možemo reći da je zlatni standard.

Što se tiče CMV ciljne stanice mjesta latencije su stanice mijelopoeeze. Virus se najčešće prenosi slinom, krvlju ili transplantacijom koštane srži. U imunokompromitiranih pacijenata infekcija je najčešće asimptomatska.(2) Infekcija je osobito komplicirana u osoba s oštećenom staničnom imunosti, kao npr. kod AIDS-a, nakon transplantacije solidnih organa ili nakon transplantacije koštane srži u kojih primoinfekcija i reaktivacija mogu poprimiti težak klinički oblik. CMV ima kompleksan utjecaj na imunski sustav, dolazi do pojačane HLA ekspresije te citokinske aktivacije te suprimira sazrijevanje stanica mijelopoeeze što pospješuje sekundarne bakterijske i gljivične infekcije. Ovisno o stupnju imunosupresije dolazi do replikacije virusa: prvo nastaje aktivna replikacija u stanicama latencije, zatim slijedi viremija u plazmi kojom dolazi do diseminacije, ulaska virusa u epitelne stanice te nastaje posljedična lezija organa s različitom kliničkom slikom poput pneumonitisa, hepatitisa, kolitisa, renitisa i sl. Aktivna infekcija CMV virusom se smatra za jednu od najozbiljnijih komplikacija nakon alogene transplantacije koštane srži. Općenito se može reći da su virusne infekcije ozbiljna komplikacija transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Prije same transplantacije vrlo je važno

procijeniti da li je davatelj ili primatelj bio u kontaktu sa virusima, napose sa onima koji u fazi izrazite imunosupresije mogu uzrokovati vrlo ozbiljnu infekciju sa letalnim ishodom. Upravo na procjeni kontakta s virusima temelji se način profilakse i terapije u posttransplantacijskom razdoblju.(2)

Diljem svijeta infekcije parazitima odgovorne su za značajan pobol i smrtni ishod bolesnika. Daleko najveći učinak imaju na one oboljele od AIDS-a i imunodeficientne bolesnike neovisno o uzroku njihove deficijencije. Mnoge parazitske infekcije se šire fekooralnim putem ili putem zagađene hrane i vode.(3) U rijetkim slučajevima mogu se prenijeti putem transfuzija krvi, zajedničkim iglama ili s majke na plod. Taksonomski paraziti se dijele u dvije skupine- protozoe koji su jednostanični organizmi koji se dijele jednostavnom diobom na dvije jedinice i helminte ili crve koji su višestanični te imaju složene organske sustave. Neki od njih se prilagođavaju životu u lumenu crijeva gdje je sredina anaerobna dok drugi žive u krvi ili tkivima. Infekcije protozoima i helmintima se razlikuju po bitnim osobinama. Protozoi se mogu razmnožavati u ljudima domaćinima te uzrokuju u većini slučajeva eozinofiliju. Helminti se ne razmnožavaju u ljudima ali mogu izazvati odgovor eozinofilima dok migriraju kroz tkiva. Većina helminata ima složene životne cikluse te provode prilično vremena izvan domaćina. Njihov broj se može povećati uslijed autoinfekcije a autoinfekcija vodi do diseminirane hiperinfekcije naročito u imunosuprimiranih osoba te osoba koje se liječe kortikosteroidima. Težina infekcije helmintima obično je povezana sa njihovom količinom no postoje iznimke poput onih gdje jedan migrirajući *Ascaris* izazove po život opasni pankreatitis začepujući izvodni kanal gušterače. Količina parazita ovisi o stupnju izlaganja u okolišu, čimbenicima parazita i domaćinovim genski određenim imunosnim odgovorima. Dijagnostika se temelji na dokazivanju prisustva parazita mikroskopskim pregledom svježeg uzorka stolice te se preporučuje uzeti 3 uzorka stolice u razmaku od najmanje 24 sata. Liječenje se provodi ciljano, antiparazitarnim lijekovima a prevencija uključuje- posebno se to odnosi na imunokompromitirane pacijente pranje ruku nakon toaleta i konzumacija termički obrađene hrane.(3)

Engraftment-vrijeme prihvaćanja transplantata posebno je osjetljiv period jer djelovanje

imunosupresiva dovodi do disfunkcije fagocita i raste rizik od infekcije oportunističkim virusima, gljivama i atipičnim bakterijama.(4)

Gljive pripadaju velikoj skupini eukariotskih organizama. Njihovo je kraljevstvo iznimno veliko. Gljivične infekcije kod imunokompromitiranih bolesnika predstavljaju opsežan klinički problem koji se teško kontrolira, sprječava i liječi. Od neobične je važnosti pravovremeno prepoznati ili posumnjati na gljivičnu infekciju jer se pravovremenom terapijom može spriječiti njezino širenje. Ako ona nije na vrijeme prepoznata, rezultirati će letalnim ishodom po pacijenta.(5) Incidencija sepse se može spriječiti adekvatnom antimikrobnom profilaksom i granulocitnim faktorima rasta.(4) Osim navedenog, moguće komplikacije gljivične infekcije sprečavaju i primjenu antitumorske terapije te je u tom slučaju također moguć letalan ishod zbog osnovne bolesti pacijenta. Od najvažnijih gljivičnih infekcija u kliničkom smislu dvije su najvažnije- kandidijaza i aspergiloza.(5)

Temeljni faktor za nastanak invazivnih gljivičnih infekcija jesu težina i trajanje teške neutropenije kod pacijenta. Svaka neutropenija koja traje duže od 7 dana predstavlja ozbiljan faktor rizika za nastanak ozbiljne gljivične infekcije. Osim neutropenije, postoje i drugi faktori rizika za nastanak kandidijaza i aspergiloza.(5)

Isto tako važno je reći da su infekcije dišnog sustava među najčešćim infekcijama u imunosuprimiranih pacijenata. Imunosupresija može biti uzrokovana nasljednim ili stečenim imunodeficijencijama. Sekundarne su znatno učestalije i one mogu biti posljedica različitih bolesti kao što su multipli mijelom, neke vrste limfoma, kronična mijeloična leukemija, sindrom stečene imunodeficijencije te primjene različitih oblika liječenja- citostatici, zračenje, transplantacija koštane srži, imunosupresivna terapija nakon transplantacije koštane srži i sl.(6)

## 1.1. GLJIVIČNE INFEKCIJE

Sustavi koji mogu biti zahvaćeni:

Pluća su zahvaćena najčešće, ali i ostali organi kao što su probavni sustav, središnji živčani sustav, srčano-žilni sustav, organi kojima pripadaju osjetila i dr.

Tri najčešća uzročnika plućnih gljivičnih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika su:

*Pneumocystitis jirovecii*

*Aspergillus spp*

*Cryptococcus neoformans*

Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystitis jirovecii*

Takva vrsta pneumonije je najčešća oportunistička infekcija u bolesnika sa AIDS-om i uzrok je znatnog mortaliteta i morbiditeta u imunosuprimiranih pacijenata. *Pneumocystitis* često nalazimo u dišnom sustavu zdravih ljudi a prenosimo ga kapljičnim putem. Osobe normalnog imuniteta mogu imati asimptomatsku kolonizaciju pluća i rezervoar su za širenje infekcije na imunokompromitirane pacijente. Rizik od razvoja infekcije je oko 15 % nakon transplantacije hematogenih matičnih stanica. Rizik je najveći u prvih šest mjeseci nakon transplantacije kad je liječenje imunosupresivnom terapijom najintenzivnije. Zbog toga je prevencija infekcije gljivom *Pneumocystitis* primjenom kombinacije trimetoprim-sulfametoksazolom postala rutinski postupak.(6)

U pacijenata koji nemaju infekciju HIV-om tipičan prezentni oblik je razvoj teške respiratorne insuficijencije, febrilitet i suhi kašalj. U HIV- pozitivnih bolesnika s tipičnom kliničkom slikom i intersticijskim promjenama na rentgenu pluća, preporuka je odmah započeti liječenje i bez prethodno potvrđene mikrobiološke potvrde uzročnika. Tipičan radiološki nalaz govori u prilog difuznih, bilateralnih plućnih infiltrata ali mogu se manifestirati i kao multipli noduli ili pneumotoraks. Također je potrebna i detaljna analiza respiratornog materijala. Prikladan je iskašljaj koji se dobiva najmanje invazivnim putem, a ako se ne može dobiti potrebno je učiniti bronhoskopiju te uzeti BAL, rjeđe biopsiju pluća, nije preporučljivo raditi kod duboke aplazije neposredno nakon transplantacije

koštane srži. Danas se za detekciju *Pneumocystitis* mogu rabiti i molekularni testovi kao što je lančana reakcija polimerazom- PCR, kao i određivanje beta-D glukana koji je sastojak gljivičnih stjenki pa tako i *Pneumocystitis jirovecii* te se koristi u probiru gljivičnih infekcija.(6)

Preferirani lijek u liječenju infekcije je trimetoprim-sulfametoksazol. U pacijenata sa blagim i srednje teškim oblikom primjenjuje se peroralno a u teških oblika primijenjuje se intravenozno. U pacijenata koji iz nekog razloga ne podnose trimetoprim-sulfametoksazolm, alternativno se primjenjuje klindamicin. U HIV pozitivnih pacijenata u primjeni su i kortikosteroidi te liječenje traje 21 dan a u svih ostalih 14 dana.(6)

Važno je naglasiti da je pravodobnom sumnjom kliničara te uz pomoć metoda molekularne dijagnostike moguće pravovremeno dijagnosticirati i izliječiti pacijenta od opisane i životno ugrožavajuće bolesti. Stoga je edukacija o brznoj identifikaciji uzročnika pomoću dostupnih metoda molekularne dijagnostike u svrhu provedbe terapije važna jer pridonosi smanjenju rezistencije na antibiotike uzrokovane prolongiranom primjenom široke empirijske terapije. S obzirom da je rezistencija na antibiotike globalni javnozdravstveni problem u 21. stoljeću podizanje svijesti o toj problematici od iznimnog je značaja.(7)

## **1.2. INVAZIVNA ASPERGILOZA**

Pod aspergilozom podrazumijevamo bolest koja je posljedica alergijske reakcije, zahvaćenih dišnih puteva ili plućnog parenhima, infekcije kože ili ekstrapulmonalne diseminacije bolesti uzrokovane gljivom *Aspergillus* spp. *Aspergillus* je inače rasprostranjen u prirodi i njegova je inhalacija česta, a u imunokompetentnog domaćina ne uzrokuje bolest. U invazivnom obliku je veoma brzo progresivna, a smrtonosna ako se javlja u imunosuprimiranih pacijenata. Rizični faktori za njezin razvoj jesu teška i prolongirana neutropenija, primjena visokih doza kortikosteroida, naročito primjena lijekova koji rezultiraju kronično oštećenim staničnim imunskim odgovorom. Ako se ne provodi profilaksa antifungicima, invazivna aspergiloza nastaje u 13% pacijenata nakon

transplantacije koštane srži, u 25% pacijenata nakon transplantacije srca ili pluća, te u 20% pacijenata nakon primjene invazivne kemoterapije. Njezin nastanak također se povezuje i sa pacijentima koji nisu imunosuprimirani ali se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja a koji imaju i kroničnu opstruktivnu bolest pluća te primaju terapiju kortikosteroidima. Najčešće zahvaćeni organ su pluća. Javlja se u obliku bronhopneumonije, angioinvazivne aspergiloze, traheobronhitisa ili najtežeg oblika- nekrotizirajuće aspergiloze. Klasični trijas simptoma uključuje febrilitet, pleuralnu bol i hemoptizu.(6)

Nakon transplantacije pluća najčešći je aspergilusni traheobronhitis. Kliničkom slikom dominira zaduha, kašalj i iskašljavanje gnojnog sekreta. Radiološka obrada pluća obično pokazuje zadebljanja bronhalne stijenke.(6)

Kronični nekrotizirajući oblik plućne aspergiloze je indolentan oblik plućne mikoze koji karakterizira razvoj plućnih infiltrata i kavitacija. Češće se javlja u pacijenata koji već imaju razvijen neki oblik plućne bolesti a ostali rizični faktori su alkoholizam, šećerna bolest, primjena kortikosteroidne terapije i druga imunosuprimirajuća stanja kao primjerice AIDS. Spora progresija ove infekcije rezultat je odnosa bolesnikova imunskog odgovora - drži infekciju pod kontrolom ali ju ne eliminira i virulentnosti samog uzročnika. Simptomi su kašalj, gubitak tjelesne mase i bol u prsima.

### **1.3. ASPERGILLUS**

Spora plijesni *Aspergillus* ulazi kroz respiratorni sustav te prodire u krvne žile te uzrokuje hemoragičnu nekrozu i infarkciju. Simptomi nalikuju simptomima astme ali vrlo brzo dovode do napredujuće sistemske bolesti. *Aspergillus* spp. su među najčešćim plijesnima u okolišu, često se nalazi u raspadajućoj vegetaciji, u uređajima za zagrijavanje i hlađenje zraka, u kirurškim dvoranama i bolesničkim sobama, na bolničkim uređajima i česticama prašine u zraku. Invazivne infekcije obično nastaju udisanjem spora ili direktnim prodorom kroz kožu. Glavni rizični faktori su neutropenija, dugotrajna terapija visokim dozama kortikosteroida, transplantacija organa- posebno transplantacija koštane srži, nasljedni poremećaji funkcije neutrofila- kronična



granulomatozna bolest i AIDS. *Aspergillus* je sklon inficirati otvorene prostore kao što su plućne kaverne koje su zaostale nakon nekih preboljelih bolesti kao što su tuberkuloza pluća, tumori i slično. Takve infekcije naginju lokalnom prodoru i razaranju a može doći i do sistemskog širenja posebice u imunokompromitiranih bolesnika. Žarišne infekcije tvore gljivične lopte- aspergilome koje pokazuju karakterističan rast isprepletene mase hifa, s fibrinskim eksudatom i upalnim stanicama, u pravilu inkapsuliranim fibrinskim tkivom. Postoji kronični oblik invazivne aspergiloze, osobito u bolesnika s nasljednim defektom fagocita. *Aspergillus* spp. može uzrokovati endoftalmitis nakon traume ili operacije oka ili može doći do hematogenog rasapa te infekcije intravaskularnih i intrakardijalnih proteza. Primarna superficijalna aspergiloza je rijetka ali se može javiti kod opekline, poslije traume rožnice, u sinusima, ustima, nosu ili zvukovodu.(8)

*Aspergillus* spp. se inače nalazi u prirodi i može se normalno naći na sluznici dišnog sustava. Porast aspergilusa u kulturi, svakako nije dokaz bolesti a konačna dijagnoza invazivne aspergiloze postavlja se u kombinaciji sa histopatološkim dokazom tkivne invazije hifama. Biopsija pluća često nije pretraga izbora zbog invazivnog krvarenja ili pneumotoraksa. Racionalna dijagnoza invazivne aspergiloze se postavlja na temelju neinvazivnih biomarkera- pozitivni galaktomananski test i beta D- glukon u serumu i analize sputuma ili analize BAL-a te kliničke vjerojatnosti da je *Aspergillus* uzročnik bolesti. Klinička vjerojatnost pak ovisi o imunosnom statusu pacijenta, popratnim plućnim bolestima i kliničkoj slici pacijenta. Ako je pacijentu uzet BAL preporuka je da se i njega analizira galaktomananskim testom. Od 2011.godine The American Thoracic Society publicirane su smjernice za liječenje gljivičnih infekcija u odraslih pulmoloških i kritično bolesnih pacijenata.(6)

Općenito je pravilo da u pacijenata kod kojih se sumnja ili je dokazana gljivična infekcija treba započeti antifungalno liječenje. Da bi se ono smatralo uspješnim najčešće je potrebno smanjiti imunosupresiju i oporaviti neutropeniju. Lijekovi za liječenje aspergiloze dijele se na tri osnovne skupine

-polieni

-azoli

-ehinokandini

U posljednje vrijeme vorikonazol se smatra standardnim lijekom invazivne aspergiloze. Dostupan je u oralnoj i parenteralnoj formi. Liječenje se preporučuje započeti u parenteralnoj formi a nakon toga se prelazi na peroralni oblik. Vorikonazol ulazi u brojne interakcije sa drugim lijekovima te uzrokuje nuspojave kao što su smetnje vida, halucinacije, neuropatije, alopecije, kožne reakcije i smetnje koncentracije. U pacijenata koji ne podnose vorikonazol primjenjuje se amfotericin B. Nema znanstvenog dokaza da su lipidne formulacije amfotericina učinkovitije od konvencionalnog osim njihove manje nefrotoksičnosti. Itrakonazol postoji samo u peroralnom obliku i ne preporučuje se u liječenju invazivne aspergiloze. Dolazi jedino u obzir nakon uspostavljanja kontrole bolesti. Kaspofungin u liječenju invazivne aspergiloze dolazi u obzir samo kod onih bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primjenu vorikonazola ili amfotericina B. Tada se primjenjuje kao dio kombiniranog antifungalnog liječenja. Njegova je primjena samo parenteralna i ima tu prednost što nije potrebna prilagodba pri oštećenju bubrežne funkcije. Jedna od rjeđih nuspojava je porast jetrenih enzima. U pravilu antifungalno liječenje se provodi do povlačenja simptoma bolesti, odnosno infekcije izuzev imunosuprimiranih pacijenata čije liječenje traje mjesecima pa i godinama. Kirurško liječenje dolazi u obzir samo kod prisutnih velikih plućnih lezija ili zahvaćenih velikih krvnih žila.(6)

#### **1.4. Preporuke za inicijalnu terapiju kod invazivne plućne i kronične nekrotizirajuće plućne aspergiloze (prema American Thoracic Society iz 2011.) (4)**

Tablica 1.- INVAZIVNA ASPERGILOZA

<b>Primarna terapija</b>
-iv vorikonazol 6mg/kg svakih 12h

-zatim 4mg/kg svakih 12h
-oralni vorikonazol 200mg/12h
-ili oralni itrakonazol 400-600mg do stabilizacije simptoma
<b>ILI</b>
-iv amfotericin B 3-5mg/kg do poboljšanja
-potom po vorikonazol 200mg/12h
-ili po itrakonazol 400-600mg/dan sve do stabilizacije simptoma
<b>TERAPIJA SPASA</b>
-iv kaspofungin
1.dan 70mg iv
-zatim 50mg iv do poboljšanja
-potom po vorikonazol 200mg/12h do stabilizacije ili
-posakonazol inicijalno 200mg 4x na dan
-potom 400mg 2x na dan
<b>KRONIČNA NEKROTIZIRAJUĆA PLUĆNA ASPERGILOZA</b>
Blaga do umjerena bolest
-vorikonazol 200mg/12h
-ili itrakonazol 400-600mg/dan do rezolucije ili stabilizacije
svih kliničkih ili radioloških manifestacija
Teška klinička slika

-razmotriti liječenje iv amfotericinom B ili vorikonazolom
-razmotriti kiruršku resekciju

## 1.5. INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE U MIKROBIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Napredak na području transplantacije organa te liječenja hematoloških i ostalih malignih bolesti uzrokom je rastućeg broja imunokompromitiranih bolesnika s povišenim rizikom od razvoja invazivnih gljivičnih infekcija. Unatoč otkrivanju novih antifungalnih lijekova stope morbiditeta i mortaliteta i dalje su izrazito visoke. Spoznaje o globalnoj incidenciji još uvijek su nepotpune jer nema sustavnog praćenja i obaveze prijavljivanja ovih infekcija, njihova se važnost često zanemaruje a dijagnostičke metode još uvijek nisu savršene. Pravodobno postavljena dijagnoza invazivne gljivične infekcije od presudne je važnosti jer odgađanje primijene antifungalne terapije utječe na ishod liječenja bolesnika. Zlatnim standardom se smatra dokaz invazije tkiva gljivom u kulturi ili histopatološkim pregledom. Uobičajeni su uzorci bioptat ili bronhoalveolarni lavat a što je zbog stanja bolesnika često teško izvedivo a dodatni su problemi niska osjetljivost i trajanje kultivacije. Kultura iz uzoraka donjeg respiratornog trakta ima osjetljivost od 45-60% a hemokulture u otkrivanju kandidemije oko 50%. Zbog toga se radi ranije i osjetljivije dijagnostike invazivnih gljivičnih infekcija posljednjih dvadesetak godina istražuje i sve više primjenjuje određivanje fungalnih biomarkera za koje je dovoljan neinvazivni uzorak odnosno serum.(9)

## 1.6. PRIMJENA BETA - D GLUKANA U HEMATOLOGIJI

Određivanje BDG jedan je od mikoloških kriterija za postavljanje dijagnoze invazivne gljivične infekcije. Odnosi se na visokorizične hematološke bolesnike -bolesnici s akutnom leukemijom i produženom neutropenijom nakon indukcije ili konsolidacije ili nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Tu se razlikuju dva pristupa pri primjeni BDG-primjena radi probira ili u sklopu dijagnostičke obrade pri sumnji na invazivnu gljivičnu infekciju. Probir s pomoću biofungalnih markera strateški je dobivanje

pozitivnog rezultata koji potiče rano provođenje dodatne dijagnostičke obrade i ranu primjenu antifungalne terapije prije nego li je bolest uznapredovala. Pouzdanost testa kod pojedinih bolesnika veća je u slučaju dvaju ili više uzastopno pozitivnih rezultata. Vremenski razmak u kojemu je potrebno uzimati uzastopne uzorke seruma za određivanje BDG radi probira nije definiran. U kliničkoj praksi je dokazano da kod dvaju uzastopno testiranih uzoraka seruma negativni rezultat BDG ne isključuje invazivnu gljivičnu infekciju, dok dva pozitivna uzorka upućuju na veliku vjerojatnost da se radi o invazivnoj gljivičnoj infekciji. Uzastopno određivanje galaktomanana u serumu svaka tri do četiri dana ima visoku osjetljivost ali se ne preporučuje kod bolesnika na profilaksi antifungicima djelotvornima protiv plijesni. Utjecaj antifungalne profilakse na rezultate BDG još uvijek nije do kraja razjašnjen. Neka istraživanja govore u prilog tome da vrijednost ovog testa nije upitna ni kod bolesnika na antifungalnoj profilaksi. Novija među njima objašnjavaju i patogenezu ove prednosti BDG pri čemu ulogu ima farmakokinetika posakonazola upotrijebljenog u profilaksi koja uvjetuje razlike u kinetici galaktomanana i BDG. Pri primjeni BDG u dijagnostičke svrhe zbog sumnje na invazivnu gljivičnu infekciju kod ne-hematoloških bolesnika visoka negativna vrijednost ovog testa omogućuje donošenje odluke o prestanku ili nezapočinjanju antifungalne terapije. Kod hematoloških bolesnika pak negativne rezultate treba tumačiti oprezno i to u slučaju samo jednog pozitivnog uzorka. Neka istraživanja pokazuju da snižene vrijednosti BDG tijekom liječenja mogu biti pokazatelj povoljnog terapijskog odgovora ali to je teško korelirati s kliničkim ishodom. BDG može ostati pozitivan i nakon povoljnog kliničkog odgovora i odgovarajućeg trajanja liječenja. Stoga ukidanje antifungalnog liječenja treba temeljiti na smjernicama i kliničkoj procjeni a ne na negativnom nalazu BDG. Perzistentno visoke ili rastuće razine BDG za vrijeme antifungalne terapije trebaju upućivati na neodgovarajući terapijski odgovor. Bilo koje novo povišenje razine BDG nakon negativnosti može upućivati na novu invazivnu gljivičnu infekciju ili relaps prethodne te to ne treba smatrati nevažnim ili samo povezano s prethodnom epizodom bolesti. Što se tiče djece na kemoterapiji zbog malignih bolesti ili nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica u primjeni BDG nađene su razlike u specifičnosti, osjetljivosti, pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti i negativnoj prediktivnoj vrijednosti. Zbog nedovoljno podataka o primjeni BDG kod djece i potrebi da se tek validiraju specifične vrijednosti za pedijatrijsku

populaciju trenutačno vrijedeće smjernice još ne preporučuju primjenu ovog fungalnog biomarkera kao rutinskog dijagnostičkog testa, premda može poslužiti u određenim situacijama uzimajući u obzir ograničenja koja ima.(9)

Ukratko zaključno možemo reći da invazivne gljivične infekcije čine veliki dio problema suvremene medicine danas. Razlog tome je svakako sve veći broj imunokompromitiranih bolesnika te visoke stope mortaliteta i morbiditeta zbog ovakvih infekcija. Pravodobno postavljena dijagnoza od presudne je važnosti jer odgoda primjene antifungalne terapije utiče na ishod bolesnika. Kultivacija kao konvencionalna metoda dugo traje, ima nisku osjetljivost i nalaže uzimanje invazivnog uzorka. Visoka negativna prediktivna vrijednost beta D glukana može se iskoristiti za donošenje odluke o prekidu antifungalne terapije i biti dio strategije upravljanja primjenom antifungalnih lijekova u liječenju. Kod hematoloških bolesnika ima vrijednost u tome da može pomoći u probiru i u sklopu dijagnostičke obrade pri sumnji na invazivnu gljivičnu infekciju.(9)

## **1.7. OSTALE INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE**

Mnoge su gljive oportunisti i obično nisu patogene izuzev u kompromitiranih domaćina. Uzroci kompromitiranog imuniteta su AIDS, azotemija, dijabetes, bronhiektazije, emfizem, TBC, limfomi, leukemije, drugi hematološki maligniteti, opekline, terapija kortikosteroidima, imunosupresivima ili antimetabolitima. Kandidijaza, aspergiloza, mukoromikoza i nokardioza su tipične oportunističke sistemske gljivične infekcije. Sistemske mikoze koje zahvaćaju teško imunokompromitirane bolesnike često se pojavljuju akutno s brzonapredujućom pneumonijom, fungemijom ili manifestacijama ekstrapulmonalnog rasapa. Kad se gljive razaspu iz primarnog plućnog žarišta mogu se karakteristično manifestirati. Kriptokokoza se obično manifestira kao kronični meningitis, progresivna diseminirana histoplazmoza kao generalizirani proces retikuloendotelnog sustava-jetra, slezena, koštana moždina a blastomikoza kao višestruke promjene na koži. Gljivične infekcije pluća moraju se razlučiti od tumora, te kroničnih pneumonija koje uzrokuju negljivični organizmi. Uzorci se uzimaju na kulture za gljivice i acidorezistentne bacile te za patohistološki pregled. Uzorci svakako moraju biti adekvatni, ako je

potrebno treba napraviti i bronhoalveolarno ispiranje, transtorakalnu biopsiju ili kirurški zahvat kako bi se dobili odgovarajući uzorci. Gljivične infekcije se lako prepoznaju zahvaljujući svom patohistološkom izgledu. Identifikacija specifičnog uzročnika može biti teža pa obično zahtjeva kulture na gljivice. Nalaz može biti nejasan ako se izoliraju nametnički organizmi- npr. *Candida albicans* ili oni koji prevladavaju u vanjskoj sredini -npr. *Aspergillus* spp. Etiologija ovisi o vrsti prodora u tkivo. Isto tako mogu se koristiti i serološki testovi za mnoge sistemske mikoze ako se želi doći do konačne dijagnoze. Značajni su oni koji mjere specifične antigene produkte uzročnika kao što su *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* i *Aspergillus*. Visok titar potvrđuje dijagnozu i ukazuje na veliki rizik od ekstrapulmonalne diseminacije. Velika većina testova na antifungalna tijela ima nisku osjetljivost i specifičnost, a ako je potrebno odrediti titar u akutnoj fazi bolesti i u fazi renkonvalescencije nisu od pomoći prilikom određivanja početne terapije.(10)

### **1.8. INFEKCIJE IZAZVANE GLJIVOM CANDIDA SPP.**

Invazivna kandidijaza je infekcija koju uzrokuje *Candida species*, najčešće *Candida albicans* a očituje se mukokutanom lezijama, fungemijom te žarišnim infekcijama na više mjesta. Simptomi uključuju disfagiju, promjene na koži, sljepoću, vaginalni svrbež, opekotine, iscjedak, vrućicu, šok, oliguriju, slabljenje bubrežne funkcije i DIK. Dijagnoza se potvrđuje patohistološki i kulturama iz inače sterilnih mjesta. Liječenje uključuje amfotericin B, flukonazol, kaspofungin, vorikonazol. *Candida* spp. je nametnički organizam koji kolonizira probavni sustav i kožu. Većinu infekcija uzrokuje *C. albicans* ili *C. tropicalis* a *C. glabrata* uzrokuje fungemije i uroinfekcije a ponekad i pneumonije, te se može reći da je *Candida* najčešći uzročnik gljivičnih infekcija u imunokompromitiranih pacijenata i jedan od najčešćih uzročnika intrahospitalnih infekcija. Kandidijaza koja zahvaća usta i jednjak smatra se oportunističkom infekcijom kod AIDS-a. Mukokutana kandidijaza je učestala u bolesnika s HIV-om a hematogena diseminacija nije uobičajena dok imunosupresija ne postane duboka. Neutropenični bolesnici- npr. u tijeku primanja kemoterapije imaju visok rizik za razvoj diseminirane kandidijaze koja može završiti letalnim ishodom. Kandidijaza se također javlja u pacijenata koji su produženo

hospitalizirani a nisu neutropenični nego imaju politraume ili su podvrgnuti kirurškim postupcima pa u terapiji imaju višestruke kure antibakterijske terapije širokog spektra. Kandidemija produljuje hospitalizaciju i povećava smrtnost od već postojećih bolesti. Ako se ne liječi uzrokuje endokarditis, meningitis, promjene na koži, potkožnim tkivima, zglobovima, kostima, jetri, slezeni, bubrezima, te drugim tkivima. Endokarditis se javlja ako se radi o zamjeni srčanih zalistaka, intravaskularnoj traumi ili trajnim intravenskim kateterima. Svi oblici kandidijaze smatraju se ozbiljnim, progresivnim i potencijalno mogu završiti letalno. Simptomatologija infekcije dišnog sustava zna biti poprilično nespecifična. Kandidemija je obično uzrokom vrućice kod pacijenta bez specifičnih simptoma. Dolazi do sindroma koji nalikuje bakterijskoj sepsi te može biti galopirajućeg tijeka, posljedično dolazi do razvoja šoka, oligurije, zatajenja bubrežne funkcije, te razvoja DIK-a. Također može doći do razvoja endoftalmitisa koji se očituje pojavom bijelih lezija na mrežnici oka koji uzrokuje zamućenje staklovine i posljedično razvoj ožiljaka i sljepoće. U neutropeničnih bolesnika uzrok je krvarenju u mrežnicu. U neutropeničnih bolesnika također dolazi do razvoja promjena na koži te takve promjene mogu ukazivati na rasprostranjenost hematogenog rasapa u druge organe. Simptomi infekcije ovise o zahvaćenom organu. Budući da su *Candida* spp. oportunistički mikroorganizmi, njihova izolacija iz kultura tipa sputuma, usne šupljine, rodnice, mokraće, stolice ili kože ne mora nužno značiti invazivnu i progresivnu infekciju. Važno je da postoji karakteristična klinička lezija, patohistološki dokaz prodora u tkivo, a da su druge etiologije isključene. Pozitivne hemokulture, kulture likvora i drugih tekućina te bioptički uzorci tkiva predstavljaju dokaz da je potrebna sistemska terapija. U ovom slučaju serološki testovi nisu dovoljno specifični i osjetljivi da bi bili od koristi. Predisponirajuća stanja kao što su neutropenija, imunosupresija, upotreba antibiotika širokog spektra treba otkloniti ili kontrolirati ako je moguće. Intravenozni amfotericin B je preporuka za najteže bolesnike a posebno ako se radi o imunosuprimiranom bolesniku. Kaspofungin je zamjena za amfotericin bilo da su bolesnici imunosuprimirani ili ne, dok se flukonazol također smatra lijekom prve linije osim ako je uzročnik *C. crusei* ili *C. glabrata*. Vorikonazol se također smatra učinkovitim ako se radi o infekciji krvne struje ili drugim hematogeno diseminiranim infekcijama.( 11)

Općenito možemo reći da su gljivične bolesti ili mikoze bolesti koje uzrokuju gljive. Za



čovjeka je patogeno oko stotinjak vrsta gljiva- kvasnice i plijesni uglavnom. Mikoze mogu biti površinske kad zahvaćaju samo kožu i sluznice različitih dijelova tijela- dermatomikoze, potkožne te duboke kada govorimo o općoj infekciji koja zahvaća unutrašnje organe. Potkožne mikoze uglavnom zahvaćaju potkožno tkivo, te su to često kronične infekcije koje se mogu proširiti na kosti, mišiće i zglobove ali i krvnim putem na unutrašnje organe te tada govorimo o fungemijama. Važnije potkožne mikoze su sporotrihoza i micetom. U koži nastaju plavo crveni čvorići koji prodiru na površinu i imaju gnojnu sekreciju. Micetom uzrokuju različite gljive koje se nalaze u tlu i kroz oštećenja na koži dospijevaju u potkožno tkivo izazivajući u njemu kroničnu gnojnu upalu s mnogobrojnim čvorićima i fistulama a manifestiraju se na stopalima i šakama. Duboke mikoze uzrokuju gljive koje žive na tlu, a čovjek se zarazi udisanjem aerosola ili u izravnom doticaju sa tlom, najčešći ulazni put je respiratorni sustav. U duboke mikoze ubrajamo histoplazmoze, blastomikoze, kokcidiomikoze i parakokcidiomikoze. Oportunističke mikoze uzrokuju gljive koje se obično ne smatraju patogenim za ljude, ali postaju patogene za osobe s oštećenjem imunološkog sustava a to se odnosi na osobe sa HIV infekcijom, bolesnike s malignim bolestima ili s presađenim organima koje primaju imunosupresivnu terapiju. Kako je takvih bolesnika sve više, znatno je porastao i broj mikoza. Značajnije oportunističke mikoze su kandidoza, kriptokokoza, aspergiloza i mukoromikoza. Dijagnoza svih gljivičnih bolesti se temelji na dokazu uzročnika u zahvaćenom organu a liječe se protugljivičnim lijekovima- uglavnom u intravenoznom obliku.( 12)

## 1.9. CRYPTOCOCCUS

*Cryptococcus neoformans* pripada inkapsuliranim kvasnicama pri čijem udisaju nastaje plućna diseminirana infekcija- kriptokokoza. Simptomatologija je kao kod pneumonije, meningitisa ili zahvaćanja kože, kostiju ili unutarnjih organa. Dijagnoza se postavlja klinički ili mikroskopskim metodama a potvrđuje se dokazanim metodama. Liječi se azolima, amfotericinom B ili flucitozinom. Kriptokokoza je oportunistička infekcija koja upućuje na AIDS, premda bolesnici s Hodgkinovim limfomom i drugim limfomima i oni na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji također imaju povećan rizik. Infekcije u

imunokompetentnih bolesnika prolaze spontano, a imaju subakutan ili kroničan tijek. Progresivna diseminacija javlja se vrlo rijetko u onih koji nisu očigledno imunosuprimirani, učestalije u muškaraca koji su stariji od 40 godina. Kriptokokoza u pravilu zahvaća moždane ovojnice ili pluća. Ako se radi o upali moždanih ovojnica inflamacija obično nije opsežna, bolesnik je obično subfebrilan ali može biti i afebrilan, te u oboljelih od AIDS-a može izazvati minimalne ili nikakve simptome a parametri likvora obično su normalni izuzev pozitivnog nalaza na mnoge kvasnice. Većina se simptoma pripisuje edemu mozga a obično su nespecifični i uključuju glavobolju, nejasan vid, smetenost, depresiju i druge promjene u ponašanju. Sljepoća se može razviti zbog edema mozga ili direktnog zahvaćanja optičkog trakta. Što se tiče plućne kriptokokoze, iskazuje se primarnim lezijama pluća koje prolaze spontano. U imunokompetentnih bolesnika lezije ponekad zacijele spontano čak i bez antimikotične terapije. Pneumonija obično uzrokuje kašalj i druge nespecifične respiratorne simptome. Infekcija pluća u sklopu AIDS-a može se manifestirati teškom progresivnom pneumonijom s akutnom dispnejom i dokazanim radiološkim nalazom. Kultura daje konačnu dijagnozu. Na dijagnozu upućuje identifikacija inkapsuliranih pupajućih kvasnica u razmazima tjelesnih tekućina, sekreta, eksudata ili drugih uzoraka koje je obavio iskusni mikrobiolog. U fiksiranim uzorcima tkiva inkapsulirane kvasnice mogu se identificirati i potvrditi kao *Cryptococcus neoformans* pozitivnim bojanjem mucikarminom ili po Masson-Fontana. Liječenje se bazira po principu da ne mora biti potrebno liječenje lokaliziranog procesa u plućima ako ništa ne ukazuje na promjene na koži, kostima ili druge ekstrapulmonalne lezije. Neki stručnjaci preporučuju kuru flukonazola da se izbjegne hematogeni rasap budući da lijek ima malu toksičnost. Oboljeli od AIDS-a trebaju terapiju održavanja doživotno. Flukonazol 200 mg dnevno peroralno ima prednost ali je prihvatljiv i itrakonazol u istoj dozi. Isto tako u primjeni su i tjedne doze amfotericina -B intravenozno.(1)

## 2. DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE IZAZVANE KVASNICAMA

Ako govorimo o infekcijama kandidom važno je reći da je najčešća infekcija uzrokovana kvasnicama. Oko 1/4 pacijenata koji boluju od zloćudne bolesti krvotvornog sustava koji ne primaju profilaktičku terapiju razviti će infekciju kandidom. Infekcije se klinički manifestiraju različito-od subfebrilnog stanja do teške sepse koju je nemoguće razlikovati od sepse uzrokovane nekim vrstama bakterija. Postoje oprečna mišljenja o potrebi promjene terapije ako nije došlo do promjene mikrobiološkog nalaza ili pogoršanja stanja pacijenta jer je dokazano da je potrebno od 2-7 dana da pacijent koji je primio odgovarajući antibiotik postane afebrilan. Prema smjernicama KroHema ako je pacijent nakon 3-5 dana i dalje febrilan, potrebno je zamijeniti antibiotik. Ako je pak febrilan duže od 7 dana nakon započete empirijske terapije a nije pronađen potencijalni izvor infekcije potrebno je razmisliti o uvođenju antifungalne terapije. Ako je bolesnik febrilan i nakon oporavka neutropenije valja razmisliti i o drugim razlozima febriliteta-vrućica uzrokovana lijekovima, vrućica povezana s tumorom, te eventualne virusne infekcije.(2) Kad govorimo o imunokompromitiranim pacijentima najčešća je invazivna kandidijaza kod koje dolazi do širenja infekcije krvnim putem te budu zahvaćeni visceralni organi kao što su oko, bubreg, srčane valvule i mozak. Očne promjene karakterizira korioretinitis dok se u kožnom obliku manifestira kao nakupine makula ili pustula okružene eritemom te pojavom nekroze u središnjem dijelu. Moguća je i pojava multiorganskog zatajenja kod zahvaćenosti bubrega, srca, pluća, slezene i mozga. Kod pacijenata koji boluju od akutne leukemije može se razviti kronična diseminirana kandidijaza ili hepatosplenična kandidijaza. U kliničkom obliku se manifestira kao trajna vrućica koju karakterizira normalan broj leukocita uz prethodnu neutropeniju.(5)

Zlatni standard dijagnoze kandidemije je nalaz pozitivnih hemokultura kod pacijenta. Stoga je vrlo važno i potrebno u svih pacijenata sa sumnjom na kandidemiju uzeti hemokulture. Metoda je relativno neosjetljiva jer je nalaz pozitivan samo kod oko polovice pacijenata i to kod onih sa diseminiranom kandidijazom. Biopsija zahvaćenog mjesta te bojenje materijala definitivno je bolja metoda dijagnostike te je važan i točan

dijagnostički test koji zahtijeva vrijeme. PCR test pokazuje sličnu osjetljivost identičnu onoj kod hemokultura ali još uvijek ne postoji komercijalni PCR test na kandidate. U imunokompromitiranih pacijenata također je moguća i pojava kriptokokoze a najčešće zbog reaktivacije latentne infekcije. Klinički se manifestira u obliku akutnog plućnog zatajenja. Infekcija osim pluća zahvaća i druge organe uz izrazito visoku smrtnost, te je najčešća nakon transplantacije organa i tkiva. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike pacijenta, gljivičnih dokazanih kultura, histologije te dokaza antigena u serumu i likvoru.(5)

## **2.1. DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE PLIJESNIMA**

Infekcije aspergilusom najčešće su infekcije plijesnima. Nakon alogene transplantacije koštane srži učestalost invazivne aspergiloze iznosi 10-15%. Klinički je takva infekcija manifestna kao pneumonija. Plućni infiltrati su okruženi edemom koji izgleda poput mliječnog stakla. Također promjene na plućima mogu pokazivati šupljine s tipičnim znakom zraka poput polumjeseca ili fokalnu konsolidaciju sa zrakom unutar same promjene.

Aspergiloza se može očitovati i kao sinusitis, ulcerozne kožne promjene ili čvorovi, infarkt mozga ili kao progresija diseminirane aspergiloze. U svakom slučaju predstavlja ozbiljan klinički problem. Uzročnik se dokazuje direktnom mikroskopijom, rastom kultura te dokazanim morfološkim promjenama u histopatološkom preparatu. Navedene metode sa tipičnim radiološkim promjenama i PCR važan su dio dijagnostičkog pristupa. U mikroskopskom radu upotrebljavaju se uzorci sputuma i BAL-a. Dijagnoza rasta plijesni iz sterilnog uzorka tkiva najsigurniji je dokaz infekcije. Navedene metode relativno su neosjetljive a liječenje u pravilu počinje i prije dobivenog nalaza. *Aspergillus* raste relativno brzo i vidljiv je u kulturi kroz 1-3 dana. Nalaz histološkog preparata može pomoći u razlikovanju aspergillusa od mukora ali je aspergillus u kulturi teško razlikovati od ostalih sličnih uzročnika.(5)

Određivanje galaktomanana standardni je rutinski test u dijagnostici aspergiloze bolesnika koji imaju visoki rizik za invazivnu plućnu gljivičnu infekciju te se to posebno odnosi na pacijente koji su liječeni alogenom transplantacijom koštane srži.

Galaktomanan može biti pozitivan u serumu i prije klinički manifestnih simptoma infekcije. To je ujedno i glavni razlog što se nakon alogene transplantacije kod pacijenata prati 1-2 puta tjedno.

Slabosti galaktomananskog testa:

-smanjena osjetljivost testa uzrokovana primjenom antifungalne profilakse ili već terapije

-lažno pozitivan nalaz kod pacijenata kod kojih je u primjeni terapija beta-laktamskim antibioticima

-lažno pozitivan test kod pacijenata koji imaju već prisutnu infekciju *Fusarium* spp, *Penicillium* spp i *Histoplasma capsulatum*

Najčešći razlog lažno pozitivnog testa u prvih 100 dana nakon alogene transplantacije je taj da zbog mukozitisa i GvHD crijeva slične polisaharidne skupine iz hrane i bakterija crijeva prolaze kroz oštećenu crijevnu membranu, ulaze u krv i uzrokuju lažno pozitivan nalaz.

Test određivanja beta-D glukana osjetljiv je dijagnostički test infekcije *aspergillusom*. Test je obično pozitivan kod invazivnih kandidijaza te kod infekcija koje uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* ali može biti lažno pozitivan nakon primjene albumina, imunoglobulina i primjene amoksicilin-klavuronske kiseline.(5)

PCR metoda ispitivanja još uvijek je dijagnostička metoda ispitivanja od velike važnosti. Budući da ne postoji standardni test mnoge ispitivane metode dokazuju njegovu osjetljivost do 90%, a specifičnost nešto manju-oko 75%.

Otežavajuća je okolnost ta da kod pacijenata koji se liječe agresivnom terapijom te mijelosupresijom nije moguće provesti agresivnije dijagnostičke metode, prvenstveno biopsiju za kulturu i histološki nalaz. Kod pacijenata sa radiološki dokazanim nalazom gljivične infekcije a negativnim galaktomananom i nalazom direktne mikroskopije treba učiniti bronhoskopiju te uzeti uzorak transbronhalnom punkcijom ili biopsijom. Treba uzeti u obzir i dijagnostičke pretrage kao što su ct-om vođena biopsija ili torakoskopska kirurgija.

Mukormikoza se klinički najčešće očituje kao rinoorbitalna i cerebralna infekcija koja nastaje kao posljedica ulaska spora plijesni u paranazalne sinuse. Klinički se očituje kao vrućica, ulceracije i nekroza nosne sluznice, periorbitalni edem i oteklina lica, poremećaj vida, sinusitis i glavobolja. Nažalost u velikoj je većini otporna na liječenje te dovodi do destrukcije kosti i mekih česti lica sa propagacijom u središnji živčani sustav. Rijetko se očituje u plućnom obliku a veliku ulogu u razvoju plijesni kod pacijenata ima i već postojeća šećerna bolest. (5)

Histoplazmoza kod imunokomprominiranih pacijenata uzrokuje akutnu infekciju, vrućicu, opći umor, hepatosplenomegaliju i pancitopeniju. Teško imunokompromitirani pacijenti mogu razviti sliku ARDS-a, zatajenje jetre i bubrega uz sliku teške koagulopatije i nastanak šoka. Smrtnost je velika i iznosi oko 50%

Diseminirana fusarioza je najčešća nakon alogene transplantacije koštane srži a nastaje zbog produžene neutropenije i izrazite imunodefijencije T stanica. Infekcija se očituje kao vrućica bez odgovora na terapiju antibioticima uz pojavu kožnih lezija. Rijetko dolazi do pojave pneumonije, sinusitisa i celulitisa ekstremiteta.(5)

Mijelosupresija i njene komplikacije spadaju u teške komplikacije liječenja agresivnim agensima u pacijenata s hematološkim bolestima. Potrebno je na vrijeme prepoznati znakove infekcije te početi sa antimikrobnom terapijom kako bi se izbjegao mogući smrtni ishod komplikacija samog liječenja.

## **2.2. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK GLJIVIČNIH INFEKCIJA**

Faktori rizika za nastanak gljivičnih infekcija uvelike se razlikuju bilo da se radi o kvasnicama ili plijesnima. Rizik je povezan sa biologijom zloćudnog tumora te intenzitetom liječenja koji dovodi do produžene neutropenije ili mijelosupresije, odnosno imunodefijencije pacijenta. Od velike je važnosti prije samog liječenja pacijenta procijeniti da li se radi o malom, srednjem ili velikom riziku za nastanak gljivične infekcije bilo da se radi o liječenju agresivnom kemoterapijom ili transplantacijom koštane srži. U procjeni težine rizika bitni su samo najvažniji faktori rizika. Isto tako brojni drugi faktori

kao što su faktori vezani za pacijenta, pridružene bolesti, tip i intenzitet imunosupresije te mikrookoliš znatno mijenjaju rizik a samim time i terapijski pristup. Prosudba još uvijek ovisi o procijeni kliničara. Faktori rizika određuju potrebu primijene profilakse bilo da se radi o kvasnicama ili plijesni, određuju tip empirijske terapije i procjenu kada treba početi sa antifungalnom terapijom. Svakako opravdana je primjena profilaktičke terapije samo kod pacijenata sa srednjim i visokim rizikom za nastanak infekcije.(5)

### 2.3. RIZIK ZA NASTANAK INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE (3)

Tablica 2. – RIZIK ZA NASTANAK INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE

<b>Mali rizik</b>
Neutropenija do 7d
Autologna TKS
Ostali zloćudni tumori
Pridružene bolesti ili stanja
Dob iznad 65 g, uznapredovali
zloćudni tumor, preboljena gljivična infekcija
CMV infekcija, KOPB
zatajenje bubrega, jetre, malnutricija
<b>Srednji rizik</b>
Neutropenija od 7-14d
ALO TKS(hla nepodudarni davatelj)

AL/MDS konsolidacija, intenzifikacija
Imunosupresivno liječenje
Produžena primjena kortikosteroida
alemtuzumab, visoke doze citarabina
TBI
<b>Veliki rizik</b>
Neutropenija koja traje više od 14d
ALO TKS(krv iz pupkovine, hla nepodudarni davatelj)
ALO TKS-GvHD
AL/MDS uvodna terapija
Faktori okoliša
Građevinski radovi u blizini bolnice ili odjela
Liječenje izvan sterilnih jedinica ili
sobe bez HEPA filtera

## 2.4. ANTIFUNGALNI LIJEKOVI

O primjeni antifungalnih lijekova je potrebno razmišljati kad pacijent ima rekurentnu vrućicu i nakon 4-7 dana primjene antibiotske terapije. U nestabilnih pacijenata koji ne odgovaraju na primjenjenu antibiotsku terapiju antifungici se mogu primijeniti i prije navedenih preporuka-empirijski.(14)



Postoje tri skupine antifungalnih lijekova koji se rutinski primijenjuju u liječenju i profilaksi invazivnih gljivičnih infekcija. Već prije spomenuti su:

-amfotericin-B i lipidni pripravci amfotericina B, azoli i ehinokandini

Amfotericin-B pokazuje vrlo širok spektar djelovanja te djeluje gotovo na sve važne gljive kao što su kandida, aspergillus i mukor. U oralnom obliku se upotrebljava za liječenje orofaringealne kandidijaze, a u obliku aerosola u profilaksi respiratornih gljivičnih infekcija. Zbog izraženih reakcija tijekom infuzije-vrućica, zimica i tresavica primijenjuje se u sporij infuziji-tokom 4-6 sati te ako nema reakcije ostatak doze se može primijeniti tokom 1/2 sata. Dozira se 0.1-1.5 mg/kg tjelesne težine pacijenta. Poseban je naglasak na njegovoj nuspojavi nefrotoksičnosti, ali treba uzeti u obzir da se kod pacijenta primijenjuju i drugi lijekovi koji izazivaju nefrotoksičnost kao npr. ciklosporini, aminoglikozidni antibiotici te se iz tog razloga amfotericin-B sve manje upotrebljava i zamjenjuje se manje toksičnim lijekovima.

Lipidni pripravci amfotericina-B kao što je abelcet imaju prednost jer su manje nefrotoksični i imaju manje nuspojava. Doziranje abelceta je 5mg/kg tjelesne težine pacijenta. Ključni nedostatak lipidnih pripravaka je cijena koja je mnogo veća nego kod amfotericina-B.(5)

Azoli su slijedeća skupina antifungalnih pripravaka te se dijele na dvije skupine:

-imidazoli-ketokonazol

-triazoli-flukonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol

Što se tiče kliničke primjene u upotrebi su posljednja četiri triazola koji se razlikuju obzirom na spektar djelovanja, farmakokinetiku i toksičnost.

Flukonazol je u praksi najčešće primijenjivan te je raspoloživ u oralnom i parenteralnom obliku. Ima dobru resorpciju te dobro prodire u tkiva, tjelesne tekućine i likvor. Obično se primjenjuje 1x dnevno a izlučuje se urinom.

Itrakonazol se primjenjuje oralnim putem a varijabilne je bioraspoloživosti. Smanjene je resorpcije naročito ako se koristi u kombinaciji sa lijekovima koji smanjuju želučanu

kiselost. Primjenjuje se 1x dnevno a metabolizira se u jetri te se izlučuje mokraćom i stolicom.

Vorikonazol se primjenjuje parenteralno i oralnim putem. Masti smanjuju njegovu bioraspoloživost pa ga se treba primjenjivati na prazan želudac ili 1/2 sata prije ili nakon obroka. Dobro prodire u likvor te se metabolizira u jetri. Manje od 2% se izlučuje putem urina pa je njegova koncentracija u urinu daleko ispod terapijske.

Posakonazol je u upotrebi samo kao oralni pripravak. Resorpcija u tijelu mu je daleko najbolja samo ako se uzima zajedno sa obrokom koji sadrži masti. Mukozitis i GvHD crijeva smanjuju njegovu resorpciju. Velik dio lijeka se eliminira iz organizma preko jetre a tek mali dio putem urina.

Ehinokandini kao skupina antifungalnih lijekova pokazuju sličan spektar djelovanja. Iz te su skupine u kliničkoj primijeni tri lijeka:

kaspofungin, mikafungin i anidulafungin

Kaspofungin je u primjeni u intravenskom obliku. Nakon primjene iv brzo prelazi u tkiva te mu pada koncentracija u serumu. Slijedi postupni porast koncentracije zbog ulaska lijeka iz ekstravaskularnih prostora ponovo u krv. Ima spori metabolizam u jetri a njegove daljnje primijenjene doze imaju za cilj održavati početnu terapijsku razinu i spriječiti njegovu akumulaciju. Eliminira se stolicom, a njegov mali udio mokraćom.

Mikafungin postiže linearnu eliminaciju a metabolizira se u jetri.

Anidulafungin također postiže linearnu eliminaciju te se eliminira sporom razgradnjom u organizmu. Primjenjuje se u početnoj udarnoj dozi s razlogom da se postigne terapijska koncentracija lijeka. Male količine lijeka se izlučuju urinom.

Kaspofungini su antifungicidi s najmanje pojava i pacijenti ih dobro podnose. U kliničkoj praksi gotovo da i nema nuspojava na njihovu primjenu. Isto tako je važno napomenuti da im je prednost ta što nisu nefrotoksični pa se bez straha mogu primjenjivati sa drugim nefrotoksičnim lijekovima koje je ponekad nužno i neophodno primjenjivati kod pacijenata, napose u hematologiji gdje su ti lijekovi od vitalne važnosti po pacijenta.(5)

Skлонosti učestalosti gljivičnih infekcija u hematoloških pacijenata svakako pridonosi i anemija. Što se tiče dječje dobi, infekcija s *C. parapsilosis* je nakon *C. albicans* u djece na drugom mjestu po učestalosti uzročnika gljivične sepse te je češća u mlađe djece te kod pacijenata sa CVK-om. Kandidom uzrokovane sepse su na četvrtom mjestu po učestalosti svih uzročnika sepsi u djece, iza koagulaza-negativnih stafilokoka, enterokoka te zlatnog stafilokoka.(15)

## **2.5. TERAPIJA INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA**

U liječenju gljivičnih infekcija vrlo je važno razlikovati:

- primarnu profilaksu
- sekundarnu profilaksu
- preemptivnu terapiju
- empirijsku terapiju
- ciljanu terapiju

Razlog ovakvog terapijskog pristupa jest pokušaj da se spriječi nastanak infekcije, te njeno što ranije liječenje kako bi se prevenirale komplikacije i smanjila smrtnost kod pacijenata. Radi postojanja dijagnostičkih slabosti kao što je nepostojanje brzih, osjetljivih i specifičnih mikrobioloških i drugih dijagnostičkih testova kod pacijenata se započinje sa antifungalnom terapijom odmah kad postoji osnovana sumnja na gljivičnu infekciju. Terapija u svakodnevnoj kliničkoj praksi je u pravilu empirijska a u vrlo rijetkim slučajevima ciljana. Zbog potrebe što preciznije procjene potrebe profilakse te što ranijeg liječenja primjenjuju se kriteriji koji određuju sumnju ili dokaz invazivne gljivične infekcije.(5)

Oni se dijele na:

-moguće

-vjerojatne

-dokazane infekcije

Od neobične su važnosti jer se na temelju kriterija i faktora rizika procjenjuje koji će se antifungalni lijek primijeniti u profilaksi i liječenju kod pacijenta

## **2.6. PREVENCIJA GLJIVIČNIH INFEKCIJA**

### **2.7. PRIMARNA PROFILAKSA**

Povoljni učinak primijene profilaktične terapije je znanstveno dokazan jer je učestalost invazivnih gljivičnih infekcija uz primjenu profilaktične terapije znanstveno dokazan. Primjenom flukonazola dokazana je smanjena učestalost infekcija uzrokovanih kvasnicama. Potrebno je reći da profilaksa ima i nepovoljan učinak. Tako primjena flukonazola isto tako uzrokuje i pojavu i porast učestalosti infekcija plijesnima. Isto tako primjena određenog antifungalnog lijeka dovodi do razvoja rezistencije. Rezistencija na *C. glabrata* i *C. krusei* povezuje se sa učestalom primjenom flukonazola u profilaktičkoj terapiji. Odabir antifungalnog lijeka za profilaktičku terapiju ovisi o

-riziku za nastanak invazivne gljivične infekcije uzrokovane kvasnicama ili plijesnima,

prvenstveno veličini rizika za nastanak infekcije plijesnima

-je li prethodno pacijent primao profilaktičku terapiju

Primarnom profilaksom u pacijenata koji imaju povećan rizik za nastanak gljivične infekcije naziva se upotreba antifungalnih lijekova koji inače nisu namijenjeni u svrhu kontrole gljivične infekcije. Kod profilakse invazivnih kandidijaza, flukonazol je još uvijek lijek izbora. Kod pacijenata koji su liječeni alogenom transplantacijom koštane srži

profilaktička terapija treba biti usmjerena na plijesni. Kod akutne mijeloične leukemije i kod pacijenata nakon alogenične transplantacije koštane srži sa znakovima GvHD-a, posakonazol je optimalan lijek izbora. Primijenjuje se u peroralnom i intravenoznom obliku. U ostalim slučajevima kod alogenih transplantacija vorikonazol i posakonazol su lijekovi izbora. Često se zbog nemogućnosti primjene lijeka kao što su priprema za liječenje alogenom transplantacijom koštane srži, kemoterapija akutnih leukemija ili mukozitis profilaksa počinje jednim od ehinokandina parenteralno, a kada pacijent može uzimati lijek na usta dalje se nastavlja sa primjenom već spomenutih lijekova.(5)

## **2.8. SEKUNDARNA PROFILAKSA**

Pacijenti koji su tijekom prethodnog liječenja imali znakove invazivne gljivične infekcije kao primjerice infekciju *Aspergillusom* od velikog su rizika za razvoj gljivične infekcije nakon alogene transplantacije koštane srži. Kontinuirana terapija nakon inicijalne kontrole infekcije podrazumijeva primjenu sekundarne profilaktičke terapije i može spriječiti reaktivaciju infekcije te u krajnjem ishodu omogućiti liječenje alogenom transplantacijom koštane srži.(5)

## **2.9. PREEMPTIVNA, EMPIRIJSKA I CILJANA TERAPIJA**

Terapijski pristup u liječenju gljivičnih infekcija je moguć kao empirijski, preemptivni i ciljani. Antifungalni lijekovi i doze se bitno ne razlikuju s obzirom na terapijski pristup. Empirijska terapija podrazumijeva primjenu antifungalnih lijekova u pacijenata s kriterijima moguće invazivne gljivične infekcije. Preemptivna terapija se temelji na vjerojatnim kriterijima za gljivičnu infekciju dok primjena ciljane antifungalne terapije pretpostavlja liječenje dokazane infekcije. Sam izbor antifungalne terapije uvelike ovisi o kliničkoj slici pacijenta te sumnji na infekciju kvasnicama ili plijesnima. U pacijenata koji ne primaju profilaktičku terapiju a imaju osnovanu sumnju na postojanje kandidijaze racionalno je primijeniti flukonazol. Ako pak postoji veliki rizik predlaže se primijeniti jedan od ehinokandina. Oni su lijek izbora kao empirijska terapija kod pacijenata bez

radioloških znakova za plućnu infiltraciju. U slučaju plućne infiltracije lijek izbora je vorikonazol. Ako postoji osnovana sumnja na mukor amfotericin-B je lijek izbora i to liposomalni amfotericin-B. Ako je pak sumnja na plućnu aspergilozu lijek izbora je vorikonazol.(5)

Ciljana terapija ovisi o dokazu infekcije odgovarajućom gljivičnom infekcijom. Danas se učestalo testira osjetljivost gljiva na pojedine antifungike. Optimalni lijekovi za liječenje infekcije kandidom jesu flukonazol ili jedan od ehinokandina. Ako je riječ o infekciji koju uzrokuju pojedine vrste kandida terapija izbora je liposomalni amfotericin-B. U liječenju aspergiloze a ovisno o njenoj osjetljivosti prva terapijska linija je vorikonazol ili liposomalni amfotericin-B. Mogući su i pokušaji liječenja dvama antifungalnim lijekovima ali to je vrlo teško objektivno procijeniti jer se radi o pacijentima s uznapredovalim tumorima i refraktornim invazivnim gljivičnim infekcijama. U kliničkoj primijeni najčešće kombinacije antifungalnih lijekova jesu liposomalni amfotericin-B i jedan od ehinokandina ili vorikonazol i jedan od ehinokandina.(5)

### 3. SMJERNICE PROTEKTIVNE IZOLACIJE

#### Smještaj pacijenta u izolaciju

Pacijenti se mogu smjestiti u izolaciju zbog rizika širenja zaraze (kontaktna izolacija) ili radi prevencije nastanka zaraze (protektivna izolacija). Pri protektivnoj izolaciji pacijent nije u kontaktu sa zaraženim ili potencijalno zaraženim pacijentima i time se smanjuje rizik nastanka infekcije u tog pacijenta što je i svrha izolacije. Smisao kontaktne izolacije je da, kad je pacijent infektivan, sprečava mogućnost širenja infekcije na zdrave pacijente i osoblje. Na sobna vrata je potrebno staviti oznaku da je to izolacija te vrata stalno moraju biti zatvorena da se spriječi širenje infekcije i omogućiti lakše čitanje natpisa na vratima. Pri protektivnoj izolaciji poželjno je osigurati takav protok zraka da prigodom otvaranja vrata zrak ne ulazi u prostoriju nego da izlazi van-klima s pozitivnim tlakom u sobi, odnosno da zrak ne izlazi van-klima s negativnim tlakom pri izolaciji infektivnog pacijenta. Soba se mora čistiti svaki dan, i to protektivna izolacija prije čišćenja ostalih soba i prostorija na odjelu, a izolacija infektivnog pacijenta (kontaktna) nakon čišćenja ostalih soba i prostorija. Potrebno je imati poseban pribor za čišćenje sobe koji se ne upotrebljava za čišćenje drugih prostorija na odjelu. Pacijent mora imati svoj pribor u sobi i taj pribor koristi samo taj pacijent. Sav pribor koji se unosi u sobu potrebno je dezinficirati. Prije svakog rada s pacijentom potrebno je oprati ruke te staviti zaštitnu odjeću. Prilikom izlaska zaštitna odjeća za jednokratnu uporabu se baca a ona koje se može prati prikuplja se u posebne vreće, pere se i sterilizira. Obavezno je pranje ruku.( 16)

Izolacijska jedinica koja pripada jednom bolesniku građevinski i funkcionalno strogo je odijeljen prostor od vanjskog svijeta. Grijanje, hlađenje i ventilacija izolacije provodi se izmjenom zraka kroz filtere. Zrak prolazi kroz posebne filtere koji zadržavaju mikroorganizme-gljive i bakterije i uvijek struji paralelno-bez vrtložnih struja od unutrašnjosti prema van. Bolesnik boravi u prostoru obrnutih izolacija sve dok broj leukocita ne bude veći od  $1.0 \times 10^9/l$ . U razdoblju neutropenije provode se brojni postupci koji imaju svrhu sprječavanja infekcija.( 17)

Medicinska sestra u cjelokupnom procesu liječenja pacijenata koji su imunodeficientni

ima neizostavnu ulogu. Uz provođenje standardnih postupaka njena je zadaća edukacija pacijenata, obitelji i zdravstvenog osoblja koje dolazi u kontakt sa pacijentom. Prema protokolu zdravstvene ustanove u kojoj radi medicinska sestra provodi postupke kojima se nastoji smanjiti broj infekcija te iste kontrolira. Svojim znanjem, vještinama i kompetencijama nezamjenjiva je veza u kvalitetnom i sigurnom provođenju svih terapijskih postupaka, uključujući i primjenu terapije kod oboljelih. Njena uloga je također i psihološka potpora pacijentu i obitelji. Pacijenti s teškim oblicima imunodeficijencije te pacijenti u procesu transplantacije krvotvornih matičnih stanica smještavaju se u protektivnu izolaciju. Svrha protektivne izolacije je spriječiti ili svesti na minimum kontakt imunokompromitiranih pacijenata s mikroorganizmima iz okoline. Neke od standardnih mjera zaštite u protektivnoj izolaciji uključuju:

- higijena ruku svih koji dolaze u dodir sa pacijentom
- nošenje zaštitne odjeće i obuće za sve koji ulaze u prostor izolacije(zaštitne maske, rukavice, kape, pregače, nazuvci za obuću)
- čišćenje i dezinfekcija poda i okoline pacijenta priborom namijenjenim samo za tu sobu
- održavanje optimalne i adekvatne mikroklike bolesničke sobe
- vrata izolacije moraju uvijek biti zatvorena da se spriječi ulazak zraka i kontaminacija površina izvana
- oprema koja se koristi mora biti ograničena samo na prostor izolacije(termometar, slušalice, tlakomjer, pulsni oksimetar, infuzijske pumpe i drugo)
- sterilno posteljno i osobno rublje
- termički pripremljena hrana dodatno sterilizirana
- svi predmeti koji se naknadno unose u protektivnu izolaciju moraju biti sterilizirani ili dezinficirani
- osobna higijena pacijenata izvodi se antiseptikom prema preporuci Povjerenstva za bolničke infekcije



-prilikom ulaska u izolaciju planirati čim više postupaka ili intervencija da bi se nepotrebno ulaženje svelo na minimum

Također je važno poznavati načine primjene određenih lijekova i poznavati njihov način djelovanja. Imunodeficientni pacijenti preventivno dobivaju antimikrobne lijekove (antibiotici, antimikotici, virostatici) da bi se prevenirale infekcije ili kao ciljanu terapiju kod dijagnosticiranih infekcija u vidu infuzija te transfuzija (koncentrate eritrocita i trombocita, svježe smrznutu plazmu i imunoglobuline). Osnovne smjernice bi uključivale:

-terapiju je važno davati u strogo aseptičkim uvjetima i prema odredbi liječnika

-prepoznati alergijske reakcije kod terapije imunoglobulinima, transfuzije eritrocita i trombocita te kod primjene antimikrobnih lijekova

-pravilna priprema i primjena terapije te poznavanje kompatibilnosti lijekova s drugim lijekovima i infuzijskim otopinama koje se primjenjuju istodobno ili jedna iza druge. Edukacija pacijenata je usmjerena na terapiju koja može biti cjeloživotna ali i koju je moguće aplicirati u kućnim uvjetima. Važan dio edukacije se odnosi na sprječavanje infekcija, odgovornom zdravstvenom ponašanju i uključenju u život društvene zajednice. ( 18)

Posljedica liječenja kemoterapijom i zračenjem je i povećana potreba za energijom i hranjivim tvarima. Zbog toga je uravnotežena i raznovrsna prehrana vrlo važna tijekom kemoterapije. Tijekom i nakon terapije glavni je cilj unijeti dovoljno kalorija za održanje tjelesne težine i snage te dovoljno bjelančevina za jačanje obrambenih sposobnosti tijela i obnavljanje oštećenog tkiva. U mnogih osoba se tijekom liječenja mogu javiti različiti problemi i poremećaji u prehrani-uzimaju manje hrane nego obično, javlja se gubitak apetita, gubitak osjećaja gladi, može se osjećati i sitost odmah nakon početka obroka, javlja se osjećaj odbojnosti prema nekim jelima ili uslijed terapije hrana može imati drugačiji okus. Posljedica je gubitak tjelesne težine i osjećaj iscrpljenosti. Gubitak težine može biti izražen pa se u tom slučaju bolesniku savjetuje visokokalorična prehrana. Potrebno je razgovarati sa liječnikom i medicinskom sestrom o prehrani jer su različite terapijske metode i lijekovi kojima se bolesnik liječi a time su različite i njihove posljedice, odnosno potrebe za prehranom. Umor, bol, temperatura kao i mnogi drugi

simptomi koji se mogu javiti tijekom i nakon kemoterapije, mogu narušiti pravilnu prehranu. Preporučena prehrana za bolesnika koji boluje od zloćudnih tumora može biti različita od uobičajenih preporuka zdrave prehrane. To može u bolesnika izazvati pomutnju jer se nove preporuke čine potpuno drugačijim od uobičajenih. Primjerice, u nekim se situacijama predlaže uzimanje više mlijeka, mliječnih proizvoda, sira i jaja. U drugim situacijama u prehrani se više koriste margarin, maslac i ulja. Kod primjene visokoproteinske prehrane temeljno načelo je koristiti onu vrstu hrane koja ne nadražuje oštećene organe probavnog sustava- usna šupljina, jednjak, želudac i crijeva. Neželjene reakcije i njihova jačina mogu biti različite od osobe do osobe ovisno o vrsti bolesti i liječenju, kao i o odgovoru na liječenje. Neke neželjene reakcije koje mogu utjecati na normalno uzimanje hrane su:

- mučnina i povraćanje
- ranice u ustima i otežano gutanje
- gubitak apetita
- promijenjen okus i miris
- proljevi i/ili zatvor
- umor i depresija

Tijekom razdoblja neutropenije bolesniku se daje sterilna hrana, odnosno hrana sa smanjenim brojem bakterija. Sterilna prehrana pretpostavlja prehranu živežnim namirnicama koje su prethodnim termičkim postupkom sterilizirane. Provođenje sterilne prehrane ima za svrhu

- da smanji unošenje mikroorganizama u organizam bolesnika
- da onemogući nastanak probavnih infekcija

Sterilna hrana se priprema tako da se hrana pripremljena na uobičajeni način - kuhana, pirjana, pečena i pržena servira u posudama koje podnose visoku temperaturu, sve se prekrije aluminijskom folijom i stavi u zagrijanu pećnicu na 250 C /20 minuta. Pribor za

jelo također se zamota u aluminijsku foliju i stavi u pećnicu na sterilizaciju. Hranu treba servirati odmah nakon sterilizacije, ona mora biti vruća i prekrivena aluminijskom folijom koju će bolesnik sam skinuti prije početka obroka. Posuđe u kojem se servira hrana kao i pribor za jelo moraju biti dobro oprani deterdžentom i vrućom vodom.( 17)

### Neutropenična dijeta

Kod imunokompromitiranih bolesnika-na kemoterapiji, zračenju, kod transplantacija i neutropenije prehrana mora biti posebno prilagođena tako da se izbjegne unos mikrobakterija i mikroorganizama prirodno prisutnih u određenim namirnicama. Na taj način bolesnik smanjuje rizik od infekcija, trovanja i komplikacija osnovne bolesti. Bolesnici koji se podvrgavaju alogeničnoj transplantaciji matičnih stanica imaju povećan rizik za nastanak infekcija dok se svi imunosupresivni lijekovi ne ukinu te ukoliko bolesnik nema akutni ili kronični oblik GvHD-a. Kako bi se smanjio sadržaj mikroorganizama u hrani koja se konzumira te rizik nastanka infekcije, važno je znati kako pravilno koristiti, pripremati i skladištiti namirnice.

-nakon otpusta iz bolnice polagano se uvode nove namirnice, najviše jedna nova namirnica u razmaku od tri dana

-prilikom kupovine potrebno je pripaziti da ambalaža nije oštećena, te provjera datuma roka trajanja, ne smiju se koristiti namirnice koje sadrže prehrambene plijesni te nezapakirani proizvodi, jaja se obavezno čuvaju u hladnjaku, a svježije meso, riba i perad se čuva odvojeno od svježih namirnica

-potrebna je higijena ruku prije i nakon pripreme hrane, osobito kod pripreme svježeg mesa, peradi i ribe koje uvijek treba pripremati odvojeno od namirnica koje se termički ne obrađuju zbog razloga unakrsne kontaminacije koja je jedan od osnovnih uzroka trovanja hranom

-higijena u kuhinji se odnosi na radne površine, hladnjak i kuhinjske aparate koji moraju

biti čisti, posuđe se pere odmah nakon korištenja, a krpe i spužve za pranje posuđa se redovito mijenjaju, drveno posuđe se mijenja plastičnim i metalnim

-voće i povrće je potrebno dobro oprati prije konzumacije, najsigurnije je oguliti koru te ukloniti oštećene dijelove, potrebno je paziti na konzumaciju citrusa, primjerice grejpfrut je strogo zabranjen zbog interakcije sa ostalim lijekovima, svakako izbjegavati salatu obzirom da ju je teško oprati

-namirnice se odmrzavaju postupno u hladnjaku i nikada se ponovo ne zamrzavaju, prije samog zamrzavanja velike količine hrane potrebno ju je razdijeliti kako bi se što prije smrznula

-važno je termički dobro obraditi namirnice osobito jaja, meso, perad i ribu- jaje mora biti tvrdo kuhano a meso ne smije biti sirovo

-zalihe i ostatke hrane potrebno je čuvati u hladnjacima, odnosno na onim temperaturama koje sprječavaju rast kolonija bakterija i proizvodnju njihovih toksina, sve je potrebno potrošiti tokom 24h, skuhanu hranu što prije staviti u hladnjak te izbjegavati bilo kakvo podgrijavanje hrane

-svakako izbjegavanje uzimanja pripravaka u slobodnoj prodaji koji djeluju imunomodulatorno te drugih dodataka prehrani bez prethodne konzultacije sa svojim liječnikom (19)

#### 4. CILJANI LIJEKOVI U HEMATOLOGIJI I NJIHOVA PLUĆNA TOKSIČNOST

Plućna toksičnost izazvana lijekovima se relativno rijetko javlja a dijagnostički je treba diferencirati od infekcija i solidnih tumora pluća. Odražava se kao reakcija preosjetljivosti, intersticijski pneumonitis, edem pluća, pleuralni izljev, progresivna fibroza pluća, bronhiolitis i organizirajući pneumonitis. Kod sumnje na plućnu toksičnost preporuča se RTG srca i pluća, dok MSCT ima jaču osjetljivost. Testovi plućne funkcije obično ukazuju na restriktivne promjene uz smanjenje volumena ako se radi o plućnoj fibrozi. Za definitivno postavljanje dijagnoze te diferenciranje od infekcije i solidnih tumora pluća potrebno je učiniti bronhoskopiju s biopsijom i lavažom. Osnova liječenja se bazira na prekidu terapije lijekom za koji se smatra da je izazvao toksičnost te uvođenje kortikosteroidne terapije. Također je potrebna i empirijska primjena antibiotika kod bolesnika koji imaju izražene simptome u smislu febriliteta, progresivnog kašlja, hipoksiju i dispneju. Intersticijska plućna bolest uzrokovana lijekom posljedica je nastanka upale nakon izlaganja lijeku. Što se tiče primjene monoklonskih protutijela-npr. Rituximab istraživanja govore da vrlo rijetko uzrokuje plućnu toksičnost. U analizi bolesnika koji su bolovali od NHL a liječeni su rituximabom u kombinaciji sa primjenom kemoterapije nađeni su znakovi intersticijskog pneumonitisa, a MSCT obradom difuzni plućni intersticijski infiltrati te su liječeni glukokortikoidima i antibioticima protiv atipičnih patogena. Također kod neznatnog broja pacijenata u sputumu je bila pozitivna *Pneumocystitis jirovecii* te *Candida albicans*. Liječenje se provodilo steroidima, sulfametoksazol-trimetoprimom i antifungalnim lijekovima. Plućna toksičnost rituksimaba se može manifestirati u obliku intersticijskog pneumonitisa i akutnog respiratornog distres sindroma koji mogu biti ugrožavajući po život pacijenta. Radiološki nalazi pacijenata mogu se grupirati prema vremenskom nastupu akutnog respiratornog distres sindroma unutar nekoliko sati od inicijalne primjene rituximaba odnosno pneumoniju unutar 2 tjedna od zadnje infuzije te na pojavu makronodularne pneumonije s postupnim nastankom.( 20)

## 5. ZAKLJUČAK

Prevenција gljivičnih infekcija kod hematološkog bolesnika čini značajan dio liječenja jer takve vrste infekcija mogu dovesti do značajnih komplikacija, pa i do letalnog ishoda ako se na vrijeme ne počnu liječiti. Transplantacija koštane srži danas je standardni postupak u liječenju hematoloških bolesti a uključuje neizostavan period neutropenije i imunosupresije pa takvi bolesnici postaju podložni bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama. Rizik je povezan sa zloćudnom biologijom hematološkog tumora, bilo da se radi o transplantaciji koštane srži ili agresivnoj primjeni kemoterapije. Procjena težine rizika je jedan od najznačajnijih faktora jer on određuje terapijski pristup kliničara. Druge bitne faktore čine opće stanje bolesnika, pridružene bolesti, tip kemoterapije koji dobiva i intenzitet imunosupresije. Navedeno govori da takvi bolesnici opravdano trebaju primjenu antifungalnih lijekova radi suzbijanja mogućih komplikacija do kojih može doći. Zadnje desetljeće na izboru je velik broj antifungalnih lijekova a koja će se vrsta primijeniti ovisi o mnogobrojnim faktorima vezanim za bolesnika, ali i o stavu kliničara koji bolesnika liječi.

## **6. ZAHVALE**

Prije svega zahvaljujem se mojoj mentorici pri izradi ovog rada prof. dr. sc. Ani Budimir, dr. med. koja je svojim konstruktivnim savjetima pomogla da se radi dovrši i koja služi za primjer profesora kojeg bi svakom Sveučilištu bila čast imati.

Veliko hvala mojim kolegicama sa posla na razumijevanju prilikom mog studiranja kao i mojoj obitelji koja mi je pomoć i podrška bila i ostala za sve godine mojeg školovanja. Hvala i onima koji nisu imali previše razumijevanja jer su me svakako potaknuli da budem u svom radu još bolja.

## 7. LITERATURA

1. Labar B. Hematologija: Terapija bakterijskih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika. Zagreb: Školska knjiga; 2017. 599-605
2. Labar B. Hematologija: Virusne infekcije u hematoloških bolesnika. Zagreb: Školska knjiga; 2017. 616-633
3. Paraziti u stolici - parazitoze cryptosporidium/giardia/entamoeba spp u stolici \_ \_ poliklinika Lab Plus  
<https://poliklinika-labplus.hr/paraziti-u-stolici-parazitoze-cryptosporidium/giardiaentamoeba-spp-u-stolici> Pristupljeno: 14.07.2020.
4. Zatezalo V., Gredelj Šimec Nj. Liječenje sepse u neutropeničnih bolesnika. Acta Med Croatica. 2015; 69: 153-159
5. Labar B. Hematologija: Terapija gljivičnih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika. Zagreb: Školska knjiga; 2017. 605-614
6. Pavliša G., Hećimović A., Džubur F., Samaržija M. Pneumonije u imunosuprimiranih bolesnika. Medicus. 2016; 25 (1): 65-71
7. Pospiš K., Pavić I. Pneumocystitis jirovecii pneumonija u imunokompromitiranog pacijenta neinficiranog virusom humane imunodeficijencije: prikaz slučaja. Medicina fluminensis. 2019; Vol. 55, No. 4, p. 376-379. doi: 10.21860/medflum 2019-227125
8. Mds priručnik dijagnostike i terapije: Aspergiloza  
<http://www.mds-prirucnici.placebo.hr/mds-prirucnik/infektologija/gljivice/aspergiloza>  
Pristupljeno: 14.07.2020.
9. Pleško S., Novak M., Bilić E., Rezo Vranješ V., Babel J., Baronica R., Mareković I.  
1, 3-B-D-glukan u dijagnostici invazivnih gljivnih infekcija- Prva iskustva u Hrvatskoj  
Liječ Vjesn 2019; 141:97-105



<https://doi.org/10.26800/LV-141-3-4-14>

10. Mds priručnik dijagnostike i terapije: Gljivice

<http://www.-msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/gljivice>

Pristupljeno: 17.07. 2020.

11. Mds priručnik dijagnostike i terapije: Kandidijaza (invazivna)

<http://www.-msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/gljivice/kandidijaza-inva>  
zivna-

Pristupljeno: 17.07. 2020.

12. Gljivične bolesti-Hrvatska enciklopedija

<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?>

Id=22412

Pristupljeno: 25.07.2020.

13. Mds priručnik dijagnostike i terapije: Kriptokokoza

<http://www.-msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/gljivice/kriptokokoza>

Pristupljeno: 14.07. 2020.

14. Valković T., Pilčić G., Duletić Načinović A., Host I., Petranović D. Pristup liječenju neutropenijske vrućice u pacijenata sa zloćudnim bolestima. Medicina fluminensis. 2015; Vol.51, No 3, p. 347-352

15. Bilić E., Margaretić N., Štrajher I.M., Vuković S., Konjevoda P., Femenić R. i sur. Čimbenici rizika i dijagnostika invazivnih gljivičnih bolesti u djece. Paediatr Croat. 2013;57 (supl 1): 280-286

16. Kolar K., Friganović A. Prevencija infekcije kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja nakon kardiokirurških zahvata. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. Vol 14, br.53, 7.listopad 2018.

17. Družinić V. Prehrana osoba sa zloćudnim tumorom krvotvornog sustava. Zambelli, Rijeka 2010., 21-42
18. Levačić G., Keresman A., Bzik D., Stanić I. Zdravstvena njega bolesnika s primarnim imunodeficijencijama. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola. Split, 2019. 179-180
19. Vranešić Bender D., Ljubas Kelečić D., Karas I., Krznarić Ž. Neutropenična dijeta. Klinički bolnički centar Zagreb. Klinička jedinica za kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti u suradnji sa Zavodom za hematologiju. Kišpatićeva 12. Zagreb
20. Martinović M. Plućna toksičnost lijekova. Bil Kroh. 2020; 12: 33-37

## 8. ŽIVOTOPIS

Ivana Golubović rođena je 26.12. 1978. godine u Bjelovaru. Školu za medicinske sestre završila je u lipnju 1997. godine. Iste godine zapošljava se u KBC Zagreb, prvotno u jedinici interne intenzivne skrbi a potom na Zavodu za imunologiju i reumatologiju Interne klinike. Od 1998. godine zaposlena je na Zavodu za hematologiju KBC Zagreb, Centar obrnutih izolacija s područjem rada primjena intenzivne kemoterapije, te područje transplantacije koštane srži- autologne, alogenične i transplantacije od nesrodnih davatelja, na mjestu medicinske sestre gdje radi i danas. Sudjeluje u vježbovnoj nastavi dodiplomskog studija sestrinstva Zdravstvenog Veleučilišta Zagreb kao i edukaciji mlađih kolegica na Zavodu za hematologiju KBC Zagreb.

Dosadašnja naobrazba:

2011. godine diplomirala je na Zdravstvenom Veleučilištu u Zagrebu te stekla naziv prvostupnice sestrinstva-bacc. med. techn.

2017. godine završila je diplomski specijalistički stručni studij Menadžment u sestrinstvu i stekla naziv diplomirana medicinska sestra-dipl. med. techn.

2018. godine upisuje diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu

Dana 01.04. 2019. godine izabrana je u suradničko zvanje asistenta kao naslovno zvanje na Katedri za zdravstvenu njegu Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu

Član je HKMS I HUMS-a