

# Gljivične infekcije kod imunokompromitiranih bolesnika - pregled literature i prikaz slučaja

---

**Rakušić, Božana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:654992>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**

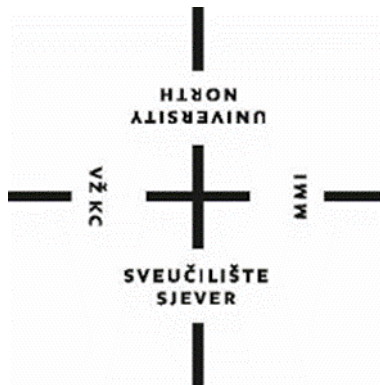


*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE VARAŽDIN**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



Diplomski rad br.110/SSD/2021

**GLJIVIČNE INFEKCIJE RESPIRATORNOG  
SUSTAVA KOD  
IMUNOKOMPROMITIRANIH BOLESNIKA -  
PRIKAZ SLUČAJA**

Božana Rakušić

Varaždin, 2021.

**SVEUČILIŠTE VARAŽDIN**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**

**Studij sestrinstva**



Diplomski rad br.110/SSD/2021

**GLJIVIČNE INFEKCIJE RESPIRATORNOG  
SUSTAVA KOD  
IMUNOKOMPROMITIRANIH BOLESNIKA -  
PRIKAZ SLUČAJA**

Student:

Božana Rakušić

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, 2021.

## **PREDGOVOR**

Zahvaljujem su svom mentoru izv. prof. dr. sc. Tomislavu Meštroviću na savjetima i komentarima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliku zahvalu dugujem mojim roditeljima, braći i sestrama koji su uvijek uz mene i vjeruju u moj uspjeh.

Posebnu zahvalu upućujem kolegicama i kolegama Zavoda za hematologiju koji su mi bili velika podrška tijekom mog školovanja.

Hvala svima!

## Sažetak

Respiratorni je sustav neprestano izložen sporama gljivica prisutnih u okolišu, a studije su pokazale da su održive gljivice prisutne u visokim stopama u sinonazalnoj sluzi i bronhijalnom sputumu, čak i kod zdravih ispitanika. Gljivične infekcije respiratornog sustava važni su uzroci morbiditeta i mortaliteta, posebno u imunokompromitiranih bolesnika. Postoji širok raspon patogena koji uzrokuju infekcije respiratornog sustava. Gljivični patogeni čine samo mali postotak pneumonija stečenih u zajednici i nozokomijalnih infekcija. Kada se gljivične infekcije pluća ipak dogode, mogu ih uzrokovati endemske ili oportunističke gljivice. Najčešće gljivice koje uzrokuju gljivične infekcije respiratornog sustava su *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* i *Pneumocystis jirovecii*. U većini slučajeva *Aspergillus* se unosi u donje dišne putove udisanjem infektivnih spora. Rjeđe, invazivna plućna aspergiloza (IPA) može započeti na mjestima koja nisu pluća, poput sinusa, gastrointestinalnog trakta ili kože (putem intravenoznih katetera, produljenog kontakta s kožom ljepljivim trakama ili opekotina). Prikazom slučaja bolesnika koji boluje od idiopatske aplastične anemije i liječi se transfuzijama eritrocita i trombocita uz primjenu ciklosporina, potvrđeni su navodi literature da se invazivne plućne aspergiloze uglavnom razvijaju u imokompromitiranih bolesnika i onih na dugotrajnoj terapiji ciklosporinom i kortikosteroidima. Zbrinjavanje i skrb bolesnika s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava zahtijeva multidisciplinarni pristup više profila medicinskog osoblja gdje su uključeni pulmolozi, intenzivisti, radiolozi, mikrobiolozi, fizioterapeuti. Medicinska sestra je iznimno važan i neizostavan član multidisciplinarnog tima, a zdravstvena njega je autonomno područje njenog djelovanja.

Ključne riječi: respiratorni sustav, gljivične infekcije, aspergiloze, kandidijaze, bolesnik

## Abstract

The respiratory system is constantly exposed to spores of fungi present in the environment, and studies have shown that viable fungi are present at high rates in sinonasal mucus and bronchial sputum, even in healthy individuals. Fungal infections of the respiratory system are important causes of morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients. There is a wide range of pathogens that cause respiratory infections. Fungal pathogens make up only a small percentage of community-acquired pneumonias and nosocomial infections. When fungal lung infections do occur, they can be caused by endemic or opportunistic fungi. The most common fungi that cause fungal infections of the respiratory system are *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Pneumocystis jirovecii*. In most cases, *Aspergillus* is entered into the lower respiratory tract by inhalation of infectious spores. Less commonly, invasive pulmonary aspergillosis (IPA) can begin in places other than the lungs, such as the sinuses, gastrointestinal tract, or skin (via intravenous catheters, prolonged skin contact with adhesive tapes, or burns). A case report of a patient with idiopathic aplastic anemia treated with erythrocyte and platelet transfusions with ciclosporin, confirmed the literature that invasive pulmonary aspergillosis mainly develops in immunocompromised patients and those on long-term ciclosporin and corticosteroid therapy. The care and nursing of patients with fungal infections of the respiratory system requires a multidisciplinary approach of multiple profiles of medical staff where pulmonologists, intensivists, radiologists, microbiologists, physiotherapists are involved. The nurse is an extremely important and indispensable member of the multidisciplinary team, and health care is an autonomous area of its activity.

Keywords: respiratory system, fungal infections, aspergillosis, candidiasis, patient

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Božana Rakušić	MATIČNI BROJ	0087/336D
DATUM	06.09.2021.	KOLEGIJ	Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi
NASLOV RADA	Gljivične infekcije kod imunokompromitiranih bolesnika - pregled literature i prikaz slučaja		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Fungal infections in immunocompromised patients - literature review and case report		

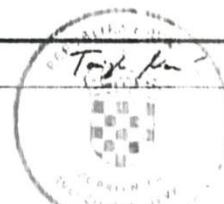
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc. dr. sc. Josip Pavan, predsjednik		
	2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor		
	3. izv. prof. dr. sc. Marin Šubarić, član		
	4. doc. dr. sc. Marijana Neuberg, zamjenski član		
	5. _____		

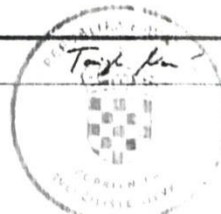
## Zadatak diplomskog rada

BROJ	110/SSD/2021
------	--------------

OPIS

Respiratorni je sustav neprestano izložen sporama gljiva prisutnih u okolišu, a studije su pokazale da su održive gljivice prisutne u visokim stopama u sinonazalnoj sluzi i bronhijalnom sputumu, čak i kod zdravih ispitanika. Gljivične infekcije respiratornog sustava važni su uzroci morbiditeta i mortaliteta, posebno u imunokompromitiranih bolesnika. Mogu ih uzrokovati endemske ili oportunističke gljivice, a najčešće vrste su *Candida species*, *Aspergillus species*, *Cryptococcus neoformans* i *Pneumocystis jirovecii*. U većini slučajeva *Aspergillus* se unosi u donje dišne putove udisanjem infektivnih spora. Rjeđe, invazivna plućna aspergiloza (IPA) može započeti na mjestima koja nisu pluća, poput sinusa, gastrointestinalnog trakta ili kože (putem intravenoznih katetera, produljenog kontakta s kožom ljepljivim trakama ili opekotina). Ovaj rad će obuhvatiti i prikaz slučaja bolesnika koji boluje od idiopatske aplastične anemije i liječi se transfuzijama eritrocita i trombocita uz primjenu ciklosporina, a kod kojeg je došlo do razvoja invazivne aspergiloze. Zbrinjavanje i skrb bolesnika s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava zahtijeva multidisciplinarni pristup više profila medicinskog osoblja gdje su uključeni pulmolozi, intenzivisti, radiolozi, mikrobiolozi, fizioterapeuti. Medicinska sestra je iznimno važan i neizostavan član multidisciplinarnog tima, a zdravstvena njega je autonomno područje njenog djelovanja.

ZADATAK URUČEN	9.9.2021.	POTPIS MENTORA	
----------------	-----------	----------------	--



## Popis korištenih kratica

BAL	bronhopulmonalni lavažat (eng. <i>bronchoalveolar lavage</i> )
BIPAP <i>airway</i>	dvostruki pozitivni tlak dišnih putova (eng. <i>bilevel positive pressure</i> )
CO <sub>2</sub>	uglični dioksid
CT	kompjutorizirana tomografija
FLC	stopljena lobularna konsolidacija (eng. <i>fused lobular consolidation</i> )
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
HIV	virus humane imunodeficijencije (eng. <i>human immunodeficiency virus</i> )
IPA	invazivna plućna aspergiloza (eng. <i>invasive pulmonary aspergillosis</i> )
MV	minutni volumen (eng. <i>minute volume</i> )
NRS	numerička ljestvica ocjenjivanja (eng. <i>numeric rating scale</i> )
O <sub>2</sub>	kisik
PCP	Pneumocystis pneumonije (eng. <i>Pneumocystis pneumonia</i> )
PEEP	pozitivni krajnji ekspiratorni tlak (eng. <i>positive end-expiratory pressure</i> )
RTG	rentgen pluća
SŽS	središnji živčani sustav
VAS	vizualno analogna skala
VRS	verbalna ljestvica ocjenjivanja (eng. <i>verbal rating scale</i> )
VT	plimni volumen (eng. <i>tidal volume</i> )



## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Gljivične infekcije respiratornog sustava .....	3
2.1. Anatomija i fiziologija respiratornog sustava.....	3
2.2. Vrste uzročnika gljivičnih infekcija respiratornog sustava .....	6
2.3. Etiologija i epidemiologija .....	12
2.3.1. Aspergiloze .....	13
2.3.2. Kandidijaze .....	14
2.3.3. Kriptokokoze .....	15
2.3.4. Pneumocistis.....	16
2.4. Patofiziologija .....	16
2.5. Klinička slika .....	18
2.6. Dijagnostički postupci .....	20
2.7. Liječenje gljivičnih infekcija respiratornog sustava.....	21
2.8. Komplikacije .....	21
2.9. Imunokompromitirani bolesnici .....	22
3. Prikaz slučaja .....	24
4. Uloga medicinske sestre u liječenju pacijenta s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava.....	30
4.1. Uloga medicinske sestre u dijagnostičkim postupcima .....	30
4.2. Uloga medicinske sestre u primjeni terapije .....	32
4.3. Uloga medicinske sestre u procjeni boli.....	33
4.4. Nadzor vitalnih funkcija.....	34
4.5. Uloga medicinske sestre u Jedinici intenzivnog liječenja.....	35
4.6. Sprječavanje širenja infekcije .....	36

4.7. Važnost komunikacije s bolesnicima .....	37
5. Zaključak.....	39
6. Literarura.....	41
Popis slika .....	45
Popis tablica.....	46

## 1. Uvod

Bolesti respiratornog sustava globalno su odgovorne za trećinu smrtnosti povezanih sa zaraznim bolestima, što čini 4,3 milijuna godišnjih smrti. Unatoč liječenju, većina invazivnih plućnih gljivičnih infekcija povezana je s visokim mortalitetom višim 50% [1].

Respiratorni je sustav neprestano izložen sporama gljivica prisutnih u okolišu, a studije su pokazale da su održive gljivice prisutne u visokim stopama u sinonazalnoj sluzi i bronhijalnom sputumu, čak i kod zdravih ispitanika. Prisutnost gljivica obično se smatra kolonizacijom, ali može biti važan vanjski okidač za alergijske bolesti gornjih i donjih dišnih putova, osobito u bolesnika s astmom, kroničnim rinosinusitisom, cistifibrozom i alergijskim rinitisom[2].Zrak koji udišemo ispunjen je tisućama gljivičnih spora (konidija). Nakon udisanja ovih sitnih elemenata, domaćini mogu biti asimptomatski ili mogu iskašljati krv, s vrućicom i boli u prsima ili mogu imati simptome u rasponu od alergija do životno ugrožavajućih invazivnih mikoza[1].

Gljivične infekcije respiratornog sustava važni su uzroci morbiditeta i mortaliteta u imunokompromitiranih bolesnika. Među takvim pacijentima su oni kojima se primjenjuje citotoksična kemoterapija za neoplastične bolesti, oni koji su podvrgnuti transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica ili transplantacija organa, te oni koji boluju od sindromoma stečene imunološke insuficijencije.

Povećanjem broja imunokompromitiranih pacijenata, bolesti uzrokovane gljivičnim infekcijama postale su velika prijetnja javnom zdravlju. Neki gljivični patogeni iniciraju infekciju površinskim proteinima od interakcije patogen-domaćin, što konačno dovodi do mikoze s višestrukim tkivnim lezijama, osobito u imunokompromitiranih pacijenata.Kako bi se smanjilo oštećenje koje uzrokuju gljivične infekcije, ljudsko tijelo oblikovao je niz jedinstvenih i

sofisticiranih obrambenih mehanizama, u kojem urođena imunost domaćina ima ključnu ulogu [3].

Bolesnici koji razviju gljivičnu infekciju respiratornog sustava često prikazuju niz nespecifičnih simptoma koji mogu oponašati virusne ili bakterijske infekcije. Ovi simptomi mogu biti blagi ili teški, a mogu također brzo napredovati kod imunokompromitiranog pacijenta. Stoga je rana intervencija često ključna za učinkovito liječenje gljivičnih infekcija.

## **2. Gljivične infekcije respiratornog sustava**

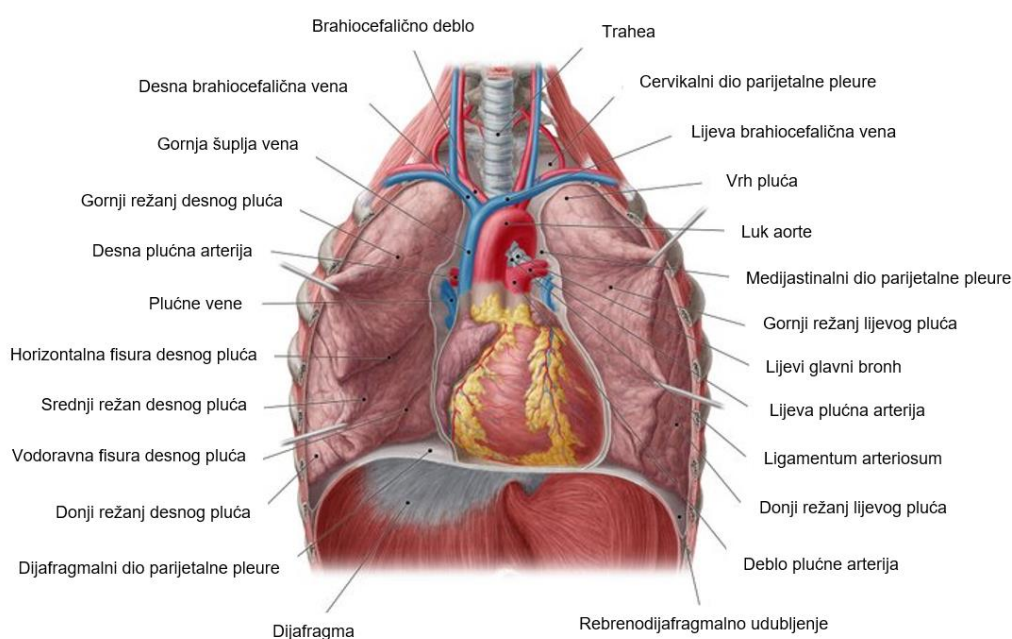
Postoji širok raspon patogena koji uzrokuju infekcije respiratornog sustava. Gljivični patogeni čine samo mali postotak pneumonija stečenih u zajednici i nozokomijalnih infekcija. Kada se gljivične infekcije pluća ipak dogode, mogu ih uzrokovati endemske ili oportunističke gljivice. Endemske mikoze su raznolika skupina gljivičnih organizama koje imaju nekoliko karakteristika, uključujući sposobnost pokazivanja temperaturnog dimorfizma (tj. plijesan u okolišu, kvasce/sferule na tjelesnoj temperaturi), sposobnost izazivanja bolesti kod inače zdravih ljudi i sklonost da zauzmu određena zemljopisna područja. Gljive koje uzrokuju oportunističke infekcije obično se javljaju u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, promijenjenom mikrobiotom ili u onih s poremećenim pokrovnim barijerama. U nekim slučajevima, međutim, gljive koje uzrokuju oportunističke infekcije mogu se pojaviti u zdravih domaćina[4].

### **2.1. Anatomija i fiziologija respiratornog sustava**

Anatomski, pluća imaju vrh, tri obruba i tri površine. Vrh se nalazi iznad prvog rebra. Tri granice uključuju prednju, stražnju i donju granicu. Prednja granica pluća odgovara pleuralnoj refleksiji i stvara srčani zarez u lijevom pluću. Srčani zarez je udubina u plućima koja nastaje za smještaj srca. Donja granica je tanka i odvaja bazu pluća od kostalne površine. Stražnja granica je debela i proteže se od kralješka C7 do T10, koji je također od vrha pluća do donje granice. Tri površine pluća uključuju rebrenu, medijalnu i dijafragmalnu površinu. Rebrana površina prekrivena je rebrenom pleurom i nalazi se uz prsnu kost i rebra. Također se pridružuje medijalnoj površini na prednjoj i stražnjoj granici i dijafragmalnim površinama na donjoj granici. Medijalna površina podijeljena je sprijeda i straga. Sprijeda je povezana s prsnom kosti, a straga s kralješkom. Dijafragmalna površina

(baza) je konkavna i počiva na kupoli dijafragme; desna kupola je također viša od lijeve kupole zbog jetre[5].

Anatomija desnog i lijevog pluća slična je, ali asimetrična. Desno plućno krilo sastoji se od tri reznja: gornjeg, srednjeg donjeg. Lijevo pluće sastoji se od dva reznja: gornjeg i donjeg. Desni režanj podijeljen je kosim i vodoravnim pukotinama, gdje vodoravna pukotina dijeli gornji i srednji režanj, a kosa pukotina dijeli srednji i donji režanj. U lijevom reznju nalazi se samo kosa pukotina koja odvaja gornji i donji režanj (slika 2.1.1)[5].



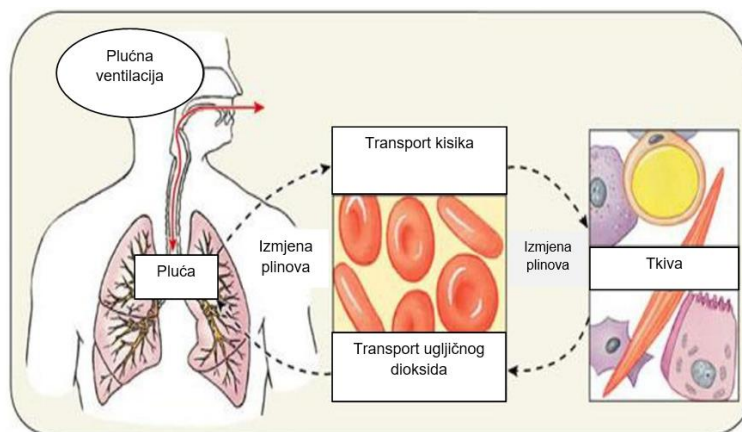
Slika 2.1.1. Prikaz anatomije pluća

Izvor: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-lung>

Dijelovi se dalje dijele na segmente koji su povezani sa specifičnim segmentnim bronhima. Segmentalni bronhi su ogranci trećeg reda koji se odvajaju od grana drugog reda (lobarni bronhi) koji izlaze iz glavnog bronha. Desno pluće sastoji se od deset segmenata. S lijeve strane ima osam do devet segmenata, ovisno o podjeli reznja. Općenito, postoje četiri segmenta u lijevom gornjem reznju (prednji, apikoposteriorni, donji i gornji jezičak) i četiri ili pet u lijevom donjem reznju (bočni, anteromedijalni, gornji i stražnji).

Hilum (korijen) je potisnuta površina u središtu medijalne površine pluća i leži sprijeda do petog do sedmog prsnog kralješka. To je točka na kojoj različite strukture ulaze i izlaze iz pluća. Hilum je okružen pleurom koja se dolje proteže i tvori plućni ligament. Hilum sadrži uglavnom bronhije i plućnu vaskulaturu, zajedno s freničnim živcem, limfnim čvorovima i bronhijalnim žilama. I lijevi i desni hilum sadrže plućnu arteriju, plućne vene (gornje i donje) i bronhijalne arterije. Također, u lijevom hilumu postoji jedan bronh, glavni bronh, a u desnom hilumu dva bronha, eparterijski i hiparterijski bronh. Od prednjeg prema stražnjem redu u hilumu je vena, arterija i bronh[5].

Ultimativna funkcija respiratornog sustava je izmjena plinova. Ta se izmjena plinova sastoji od udisanja kisika ( $O_2$ ) iz atmosfere i izdisanja ugljičnog dioksida ( $CO_2$ ) iz krvi. Važno je uzeti u obzir da je  $O_2$  neophodan za normalan metabolizam, a  $CO_2$  je otpadni proizvod tog metabolizma.  $CO_2$  se udiše samo u zanemarivoj količini pa se  $CO_2$  koji izdahnemo stvara u tijelu (slika 2.1.2). Iako  $CO_2$  ima ulogu u acido-baznoj ravnoteži, mora se očistiti iz tijela u odgovarajućim razinama ventilacije. Iako se izmjena plinova odvija u plućima, dišnim sustavom upravlja središnji živčani sustav (SŽS). Iako čovjek ima određenu voljnu kontrolu disanja, ona se automatski regulira i funkcionira bez obzira razmišljamo li o tome ili ne. Disanje se, međutim, može potisnuti na neurološkoj razini zbog predoziranja opojnim sredstvima ili sedativima, kao i ozljedama moždanog debla [6].



Slika 2.1.2. Prikaz fiziologije disanja

Izvor: <https://slideplayer.com/slide/12252217/>

Najlakše uočljiva komponenta disanja uključuje čin disanja, tijekom kojeg se plućima osigurava zrak udisanjem, a CO<sub>2</sub> se uklanja izdisanjem. Ovaj proces premještanja zraka u pluća i iz njih je poznat kao ventilacija. Iako se to može činiti pojednostavljenim procesom, sposobnost zraka da struji u alveole i iz njih ovisi o nizu čimbenika, uključujući integritet i usklađenost plućnog tkiva i otpornost na protok zraka unutar dišnih putova.

Kroz proces udisanja i izdisanja, prosječnom čovjeku kroz pluća prođe prođe 5 do 10 litara zraka svake minute. Količina zraka koja se unese u pluća pri svakom udisaju (približno 500 ml kod odrasle osobe) poznata je kao plimni volumen (eng. *tidal volume* - VT), dok je zbirni volumen tijekom minute (brzina disanja x VT) poznat kao minutni volumen (eng. *minute volume*- MV). Zbog nedostatka izmjene plinova koji se javlja u provodnim dišnim putovima (od usta do terminalnih bronhiola), dio svakog udisaja nije učinkovit za izmjenu plinova. Ovaj anatomske mrtvi prostor iznosi približno 150 ml u prosječne odrasle osobe i mora se oduzeti od VT-a kako bi se odredio volumen zraka koji dopire do alveola, a može se koristiti za izmjenu plina[6].

## **2.2. Vrste uzročnika gljivičnih infekcija respiratornog sustava**

Povećanjem broja imunokompromitiranih pacijenata, bolesti respiratornog sustava uzrokovane gljivičnim infekcijama postaju velika prijetnja javnom zdravlju. Iako se te infekcije rijetko javljaju u ciljnim organima kod zdravih ljudi, one mogu rezultirati životno opasnim invazivnim bolestima kod pacijenata s oslabljenim imunološkim sustavom[3].

Poznato je gotovo 70 000 gljivica, a otprilike 100 je vrsta koje mogu uzrokovati gljivične respiratorne infekcije. Mali broj je dosljedno uključen u patogenezu, a navedeni su u tablici 2.2.1 [8].



Tablica 2.2.1. Uobičajeni gljivični uzročnici respiratornih infekcija

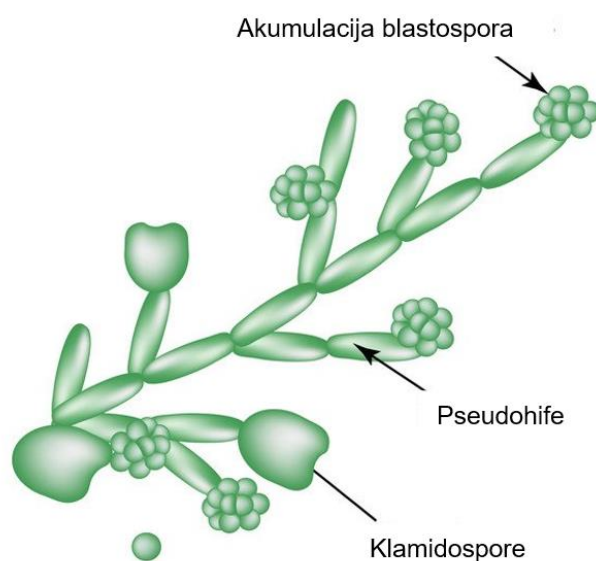
Dimorfne gljive	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Blastomyces dermatitidis</i></li> <li>•<i>Coccidioides immitis</i></li> <li>•<i>Histoplasma capsulatum</i></li> <li>•<i>Paracoccidioides braziliensis</i></li> <li>•<i>Sporothrix schenckii</i></li> <li>•<i>Penicillium marneffeii</i></li> </ul>
Kvasci	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>•<i>Candida</i> spp.</li> </ul>
Hijalinska (nepigmentirani) plijesan	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Aspergillus</i> spp.</li> <li>•<i>Zygomycetes organisms</i></li> </ul>
Feoidna (pigmentirani; demaceozni) plijesan	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Bipolaris</i> spp.</li> <li>•<i>Alternaria</i></li> <li>•<i>Curvularia</i></li> <li>•<i>Pseudoallescheria boydii</i></li> <li>•<i>Scedosporium apiospermum</i></li> </ul>
Razni patogeni	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Pneumocystis jirovecii</i></li> </ul>

Izvor: McCullough AE, Leslie KO. Lung Infections. Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach. 2018; 178-198.

Najčešće gljivice koje uzrokuju gljivične infekcije respiratornog sustava su *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* i *Pneumocystis jirovecii*.

Vrste gljiva roda *Candida* dio su mukozne flore i mogu uzrokovati širok spektar infekcija u čovjeka. Ovaj rod uključuje najmanje 30 vrsta od kliničke važnosti. Tijekom posljednjih desetljeća učestalost infekcija uzrokovanih rodom *Candida* značajno se povećala. *Candida albicans* najčešći je oportunistički uzročnik i uzrok invazivne gljivične infekcije u hospitaliziranih pacijenata (45–50%). To je visoko prilagodljiva gljivična vrsta s velikim repertoarom čimbenika virulencije koji joj omogućuje prijelaz iz komenzalnog organizma u patogen. Stoga je jedna od ključnih karakteristika virulencije

njegova sposobnost prebacivanja morfologija između stanica kvasca, pseudohifa i hifa (slika 2.2.1) [8].



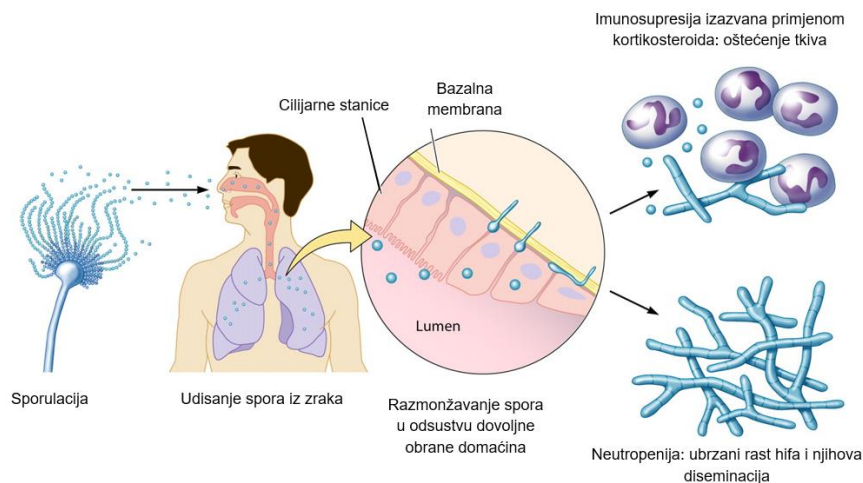
Slika 2.2.1. Prikaz gljive roda *Candida albicans*

Izvor: <https://www.drugs.com/health-guide/candidiasis.html>

Glavna razlika između kvasca i hifalnog oblika je u tome što hifalna stijenka ima nešto veći sadržaj hitina od oblika kvasca. Osim toga, struktura stanične stijenke razlikuje se među morfotipima, sa značajnim smanjenjem fosfodiesterificiranih kiselinski labilnih  $\beta$ -1,2-povezanih mano-oligosaharida u hifalnom obliku, dok se količina kiselo stabilne  $\beta$ -1,2 veze -sadržavajući bočne lance ostaje isti. Stanična stijenka gljive roda *Candida albicans* je dvoslojna struktura. Glavnu jezgru stanične stijenke sastoji se od kostura  $\beta$ -glukan-hitina, koji je odgovoran za čvrstoću i oblik stanične stijenke[8].

*Aspergillus* vrste su među najvažnijim vlaknastim gljivama s gledišta industrije, patogeneze i proizvodnje mikotoksina. Inficiraju ljude, često sa strašnim posljedicama. Na primjer, *Aspergillus fumigatus* je glavni uzrok invazivne aspergiloze (eng. *invasive aspergillosis*- IA). Inficira i uzrokuje teške simptome kod imunokompromitiranih pacijenata, pa je stopa smrtnosti

od IA-a vrlo visoka. Uspostavljanje kontakta sa stanicama domaćinom prvi je odlučujući korak u pokušaju patogena da inficira domaćina[9].



Slika 2.2.2. Prikaz infekcije gljivicom *Aspergillus fumigatus*

Izvor: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00055-08>

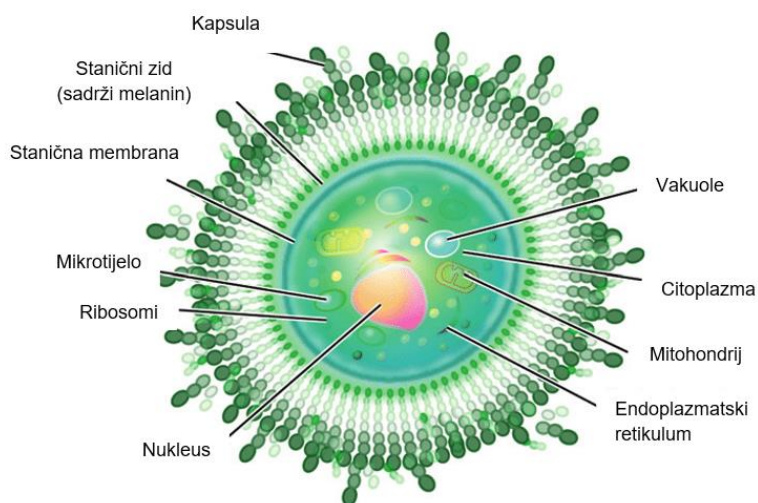
Stanice gljivica izložene su raznim okolišnim podražajima, uključujući promjene u osmolalnosti, temperaturi i pH, što stvara naprezanja koja prvenstveno djeluju na stanične stijenke gljivica. Osim toga, stanične stijenke gljivica prve su interakcije sa stanicama domaćinima kod ljudi ili biljaka.

Stanične stijenke nitastih gljiva složene su strukture sastavljene uglavnom od polisaharida. Glavni uključeni polisaharidi uključuju  $\alpha$ -glukane, ali i male količine  $\alpha$ -1,4-glukana,  $\beta$ -glukane, galaktomanan i hitin. Neke gljive također se opremaju ekstracelularnom matricom koja se sastoji od polisaharida sintetiziranih *de novo* u vanjskim slojevima stanične stijenke. Galaktomanoproteini, površinski proteini i drugi proteini također se nalaze u staničnoj stijenci[9].

*Cryptococcus neoformans* je sveprisutan, fakultativan unutarstanični kvasac. Plućna kriptokokoza javlja se u cijelom svijetu, ali ima osobito visoku učestalost u Sjedinjenim Američkim Državama. Patogenost i histopatološke značajke plućne infekcije uvelike ovise o imunološkom statusu pacijenta. U

normalnog domaćina znatan dio kriptokoknih infekcija je asimptomatski, drugi su simptomatski, s infiltratima ili čvorovima. Pacijenti s oslabljenim imunološkim sustavom gotovo su uvijek simptomatični i često razvijaju diseminiranu bolest s predispozicijom za mozak i moždane ovojnice. Uzorci plućnih ozljeda uključuju pojedinačne ili više velikih čvorova, segmentne ili difuzne infiltrate, kavitarne lezije i miliarne čvorove. Normalni domaćini najčešće razvijaju čvorove koji se sastoje od fibrokazoznih granuloma ili granulomatozne upale pluća. Pacijenti s oslabljenim imunološkim sustavom češće imaju histiocitne ili mukoidne infiltrate bez upale[7].

Kriptokokni organizmi su okrugli oblici kvasca promjera od 2 do 15  $\mu\text{m}$ , prosječne veličine od 4 do 7  $\mu\text{m}$  i vidljivi su kao blijedosiva do svijetloplava struktura, često s pričvršćenim manjim pupoljcima. Često se pojavljuju u grozdovima, a ponekad se mogu naći i u divovskim stanicama (slika 2.2.3) [7].

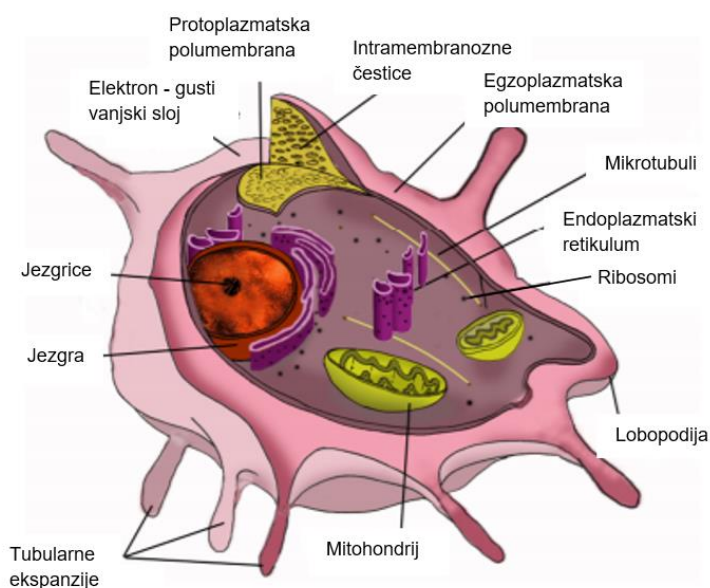


Slika 2.2.3. Prikaz strukture gljivice *Cryptococcus neoformans*

Izvor: [https://www.researchgate.net/figure/Depiction-of-a-Cryptococcus-neoformans-cell-The-Science-Creative-Quarterly-2003-drawn\\_fig3\\_44592848](https://www.researchgate.net/figure/Depiction-of-a-Cryptococcus-neoformans-cell-The-Science-Creative-Quarterly-2003-drawn_fig3_44592848)

Mrlja mucikarmina ističe kapsulu; ali s oblicima s nedostatkom kapsula, pleomorfni se izgled može zamijeniti s drugim oblicima kvasca. Pluća pacijenata s najtežom imunodeficijencijom mogu pokazati bezbroj kvasca u alveolarnim kapilarama septuma, s malo intraalveolarne reakcije, ako je uopće nema; ovaj oblik bolesti može biti povezan i sa mukoidnom upalom pluća[7].

*Pneumocystis jirovecii*, ranije poznat kao *Pneumocystis carinii* i *Sp. Hominis*, oportunistički je uzročnik koji uzrokuje upalu pluća u bolesnika s imunodeficijencijama i može kolonizirati pluća zdravih osoba. U početku klasificirana kao protozojska vrsta, sada je prepoznata kao gljiva na temelju filogenetskih podataka, a rod obuhvaća skupinu vrlo raznolikih vrsta s visokim stupnjem specifičnosti vrste domaćina. Unatoč tome što je rod *Pneumocystis* poznat godinama, njegov životni ciklus slabo je shvaćen, uglavnom zbog nedostatka pouzdanog kontinuiranog sustava kulture (slika 2.2.4) [10].



Slika 2.2.4. Prikaz građe gljivice *Pneumocystis jirovecii*

Izvor:

file:///C:/Users/Moj%20Komp/Downloads/Basic\_biology\_of\_Pneumocystis\_carinii\_-\_A\_Mini\_Rev.pdf

Pretpostavljeni životni ciklus obuhvaća različite morfološke oblike: trofozoite, ciste i intracistična tijela (sporozoite), a svi ti oblici nalaze se u alveolama pluća, a cista se smatra infektivnim i prijenosnim oblikom. Dokazi ukazuju na to da se pristup infekciji odvija udisanjem jer su kontrolirane studije na različitim modelima na životinjama pokazale prijenos zrakom. Budući da je organizam specifičan za domaćina, prijenos sa životinja na ljude je malo vjerojatan[10].

### **2.3.Etiologija i epidemiologija**

Etiologija se u medicini definira kao utvrđivanje uzroka bolesti ili patologije. Njezin utjecaj na razvoj civilizacije može se pratiti u rasponu od teorije patologije klica do suvremenog razumijevanja izvora bolesti i njihove kontrole.

Epidemiologija je metoda koja se koristi za pronalaženje uzroka zdravstvenih ishoda i bolesti u populaciji. U epidemiologiji pacijent je zajednica, a pojedinci se promatraju zajedno. Po definiciji, epidemiologija je proučavanje (znanstveno, sustavno i na temelju podataka) raspodjele (učestalost, obrazac) i odrednica (uzroci, čimbenici rizika) zdravstvenih stanja i događaja (ne samo bolesti) u određenim populacijama (zajednica, škola, grad, država, država, globalno). To je također primjena ove studije u kontroli zdravstvenih problema[11].

Alveolarni makrofagi prva su obrana od udisanja gljive roda *Aspergillus conidia*. Glavni čimbenik rizika za razvoj invazivne plućne aspergiloze je imunodeficijencija, koja uključuje neutropeniju, transplantaciju matičnih stanica i transplantaciju čvrstih organa, produljenu terapiju visokim dozama kortikosteroida i ciklosporina, hematološki zloćudni tumor, citotoksičnu terapiju (tablica 2.3.1.). Najvažniji čimbenik rizika je neutropenija, osobito

kada postoji apsolutni broj neutrofila  $<500$  stanica/ $\text{mm}^{-3}$ . Rizik od razvoja invazivne aspergiloze snažno je povezan s trajanjem i stupnjem neutropenije[12].

Tablica 2.3.1. Klasični čimbenici rizika za razvoj invazivne plućne aspergiloze

• produljena neutropenija ( $<500$ stanica/ $\text{mm}^{-3}$ tijekom 10 dana)
•transplantacija (najveći rizik je kod transplantacije pluća i matičnih stanica)
•dugotrajna ( $>3$ tjedna) i visoka doza kortikosteroidne terapije
•hematološki zloćudni tumor (rizik je veći kod leukemije)
•primjena kemoterapije
•kronična granulomatozna bolest

Izvor: Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011;20(121):156-174.

Sve je veći broj izvješća koja dokumentiraju da plućna invazivna aspergiloza u imunokompetentnih bolesnika koji nemaju klasične čimbenike rizika. Ističu se dvije rizične skupine: bolesnici s teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i kritični bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja. Invazivna plućna aspergiloza je ozbiljna pojava infekcija u bolesnika s KOPB-om. Većina ovih bolesnika ima napredni KOPB i/ili su na terapiji kortikosteroidima. IPA također postaje važna infektivna komplikacija u bolesnika na odjelima intenzivne njege bez klasičnih čimbenika rizika (neutropenija, leukemija) [12].

### 2.3.1. Aspergiloze

Vrste gljiva roda *Aspergillus* važan su uzrok životno ugrožavajuće infekcije u imunološki oslabljenih pacijenata. Procjenjuje se da prosječna osoba udiše nekoliko stotina spora gljive roda *Aspergillus conidia* dnevno. Određene skupine pacijenata izložene su riziku od invazivnih aspergiloza. To uključuje one s leukemijom i drugim zloćudnim bolestima, neutropeniju sekundarnu nakon citotoksične kemoterapije, nasljedne ili stečene imunodeficijencije, uporabu kortikosteroida, kao i dojenčad s niskom tjelesnom težinom[4].

Iako se invazivna aspergiloza smatra rijetkim stanjem među kritično bolesnim pacijentima, nedavni podaci ukazuju na to da bi je trebalo ponovno razmotriti kao novu i razornu infektivnu bolest u ovoj populaciji. Istraživanja su pokazala da se aspergiloze javljaju u oko 5 do 7 % hospitaliziranih pacijenata, ali je smrtnost ovih pacijenata 60 do 90%. U kliničkoj praksi često se sumnja na dijagnozu IA kada se *Aspergillus* izolira s nesterilnih dijelova tijela, osobito dušnika i bronhijalnih aspirata. Prisutnost čimbenika rizika, kao što su kronične bolesti pluća i jetre ili opća iscrpljenost, mogu pojačati vjerojatnu kliničku važnost pozitivne kulture *Aspergillus* [13].

*Aspergillus fumigatus* daleko je najčešća vrsta koja uzrokuje sve oblike invazivne aspergiloze. To vrijedi i za pojedinačne sporadične slučajeve i za slučajeve povezane s epidemijom, a vrijedi i za infekciju stečenu u zajednici ili bolnicu. Jedna je multicentrična studija je pokazala da je *A. fumigatus* uzročnik u 68 do 72% slučajeva invazivne aspergiloze u kojoj je vrsta identificirana. *A. flavus* činio je 10 do 17% slučajeva, a *A. terreus* 3 do 7%; druge vrste, uključujući *A. niger*, *A. nidulans* i *A. ustus*, bile su mnogo rjeđe[14].

### **2.3.2. Kandidijaze**

Vrste kandida daleko su najčešći gljivični uzročnici u ljudi. Od 8% - 10% svih bolničkih infekcija uzrokovanih gljivičnim uzročnicima, 80% pripisuje se gljivi roda *Candida* spp. Od gotovo 200 identificiranih vrsta



kandida, samo je 20 uključeno kao uzročnik bolesti kod ljudi. Unatoč stalnom porastu relativne učestalosti infekcija koje se pripisuju ne-*Candida albicans* vrstama, *C. albicans* ostaje najčešće identificirani patogeni član roda (50-60%). Unatoč impresivnom potencijalu virulencije, *Candida* spp. koloniziraju dišne putove polovice svih zdravih pojedinaca, od kojih je velika većina asimptomatska [15].

Iako je *C. albicans* najčešće izolirani patogen, povećana je učestalost infekcija zbog drugih izolata, uključujući *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* i *C. parapsilosis*, koji su uzročnici kandidijaza respiratornog sustava. Posljednjih desetljeća *C. glabrata*, otporna na flukonazol, pojavila se kao drugi najčešći uzročnik (10-30% svih izolata kvasca) sluznica i invazivnih gljivičnih infekcija [16].

### 2.3.3. Kriptokokoze

Kriptokokoza je važna sistemska mikoza i treća je najčešća bolest u osoba pozitivnih na virus humane imunodeficijencije. Među sistemskim mikozama, rangirana je s najvećom učestalošću kod imunokompromitiranih pacijenata. Kvasci *Cryptococcus neoformans* i *C. gattii* uzročnici su istaknuti u gljivičnoj infekciji kriptokoknog meningitisa. Međutim, postoje izvještaji o infekcijama vrstama *C. laurentii* i *C. albidus*. Prisutnost polisaharidne kapsule smatra se jednim od razloga virulencije ovog kvasca, što povećava njegovu invazivnost, patogenost i daje otpornost na okoliš i domaćina [17].

*C. neoformans* i *C. gattii* rasprostranjeni su u cijelom svijetu sa svojim specifičnim područjima za različite serotipove. *C. neoformans* je najčešći kvasac izoliran nakon kandidate. Od kliničkih izolata kvasca koji nisu kandida, 31% je identificirano kao *C. neoformans*, a 1% kao *C. gattii*. Međutim, *C. gattii* je novi patogen odgovoran, na primjer, za tekuću epidemiju u Sjevernoj Americi i na otoku Vancouver kod imunokompetentnih pacijenata. Postoje i dokazi o njezinom širenju izvan izvornog endemskog područja [18].

Plućna kriptokokoza rijetka je plućna infekcija uzrokovana gljivicom *Cryptococcus neoformans*. Ovaj mikroorganizam obično uzrokuje tešku upalu pluća u imunološki oslabljenog pacijenta te može dovesti do smrti.

#### **2.3.4. Pneumocistis**

Pojava *Pneumocystis* pneumonije (eng. *Pneumocystis pneumonia*-PCP) povezana je s osobama s ozbiljnim imunološkim poremećajima te s drugim immunosupresivnim stanjima, odnosno karcinomom, autoimunim poremećajima, transplantacijom, kroničnom plućnom bolešću, osobito kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB). Stope kolonizacije zabilježene su redoslijedom 20–69% za bolesnike s HIV-om, od 0 do 20% za zdrave odrasle osobe i u 6% primatelja transplantiranih organa ako se ne provodi profilaksa. Čini se da se primarna izloženost javlja u ranom djetinjstvu što pokazuje serokonverzija viđena u 85% djece do 20 mjeseci starosti. Kolonizacija i djece i odraslih može biti izvor prijenosa gljivice *Pneumocystis jirovecii*, služeći kao potencijalni rezervoari[10].

#### **2.4. Patofiziologija**

Površina gljiva uglavnom se sastoji od hitina, modificiranih glikoproteina i glukana. U većini kvasca polisaharidi koji sadrže manozu često su kovalentno vezani za proteine. *C. neoformans* je jedinstvena patogena gljiva koja koristi specifičnu polisaharidnu komponentu (glukuronoksilomanan, GXM) kao kapsulu izvan stanične stijenke, s djelovanjem protiv fagocitoze. Pacijenti s kriptokokozom akumuliraju GXM u cerebrospinalnoj tekućini i serumu, gdje je povezan s nekoliko imunomodulacijskih svojstava. Polisaharidi ili glikani na površini gljive glavni

su dijelovi koji prepoznaju stanice domaćini, dok su površinski proteini na različitim gljivama važni za njihovu virulenciju i unutarstanično preživljavanje. Poznato je da je fagocitoza stanica domaćina rani događaj u interakciji domaćin-mikrob. Precizni mehanizmi s kojima stanice domaćini koordinirano manipuliraju gljivičnom fagocitozom i replikacijom ostaju složeni i nedostižni. Profesionalni fagociti, na primjer makrofagi, mogu internalizirati i ubiti velike čestice kroz proces fagocitoze koji uključuje reaktivne vrste kisika. Vezanje patogenih čestica na receptore stanične površine, s reorganizacijom membrane i unutarstaničnih elemenata, rezultiralo bi fagocitozom stvaranja čestica i fagosoma. Posebno, zahvaćanje gljivičnih patogena pokreće kompleks inicijacije autofagije domaćina i uzvodne kinaze[3]. Iako su jasno otkriveni mehanizmi postavljanja signala koji pokreću početak i razvoj gljivične infekcije koje su istraživale neovisne skupine, još uvijek je relativno loš pogled na integrirane stanične i molekularne sustave uključene u proces različite gljivične infekcije u plućima.

Provođenjem histopatoloških i patofizioloških istraživanja invazivnih pulmonarnih aspergiloza, došlo se do identifikacije dva različita obrasca među velikom skupinom ispitanih pacijenata. Jedan uzorak uključuje diskretni čvor, koji se sastoji od dobro ograničene i okrugle koagulacijske nekroze u kojoj su brojne hife poredane u radijalni uzorak. Obodna traka krvarenja okružuje područje koagulacijske nekroze. Manje je vidljiva bilo koja vrsta upalnog infiltrata u ovom uzorku koja se obično javlja kod pacijenata s teškom supresijom koštane srži ili agranulocitozom. Drugi uzorak uključuje stopljenu lobularnu konsolidaciju (eng. *fused lobular consolidation* - FLC), koja odgovara uobičajenoj bronhopneumoniji koja se opaža i histološki je karakterizirana ispunom akutnih upalnih eksudata s gljivičnom proliferacijom u alveolama. Gruba značajka ovog uzorka je fuzija lobularne konsolidacije. Nekroza izložena u FLC-u obično je kolikativna i može biti inducirana neutrofilnom infiltracijom. To može stvoriti šupljinu u središtu regije kada bronhi povezani s nekrozom imaju ulogu u drenaži. Pacijenti koji ukazuju na FLC održavaju značajan odgovor na neutrofile, što je prepoznato kao prva linija obrane od infekcije vrstama *Aspergillus* [19].

## 2.5. Klinička slika

U većini slučajeva *Aspergillus* se unosi u donje dišne putove udisanjem infektivnih spora. Rjeđe, invazivna plućna aspergiloza (IPA) može započeti na mjestima koja nisu pluća, poput sinusa, gastrointestinalnog trakta ili kože (putem intravenoznih katetera, produljenog kontakta s kožom ljepljivim trakama ili opekotina). Simptomi su nespecifični i obično oponašaju bronhopneumoniju:

- vrućica koja ne reagira na antibiotike
- kašalj
- povećano stvaranje sekreta
- dispneja

Pacijenti se također mogu žaliti na pleuritičku bol u prsima (zbog vaskularne invazije koja dovodi do tromboza koje uzrokuju male plućne infarkte) te pojavu hemoptize, koja je obično blaga, ali može biti i teška. IPA je jedan od najčešćih uzroka hemoptize u neutropeničnih bolesnika, a može biti povezana s kavitacijom koja nastaje oporavkom neutrofila. Infekcija *Aspergillusom* može se također hematogeno proširiti na druge organe, uključujući mozak. To može dovesti do napadaja, cerebralnog infarkta, intrakranijalnog krvarenja, meningitisa i epiduralnih apscesa. Drugi organi poput kože, bubrega, pleure, srca, jednjaka i jetre mogu biti rjeđe zahvaćeni [12].

Kandidijaza može uzrokovati širok spektar kliničkih sindroma, a klinička slika može varirati ovisno o vrsti infekcije i stupnju imunosupresije. Dišni putevi često su kolonizirani vrstama kandidate, osobito u hospitaliziranih pacijenata. Pneumonija uzrokovana kandidom se rijetko razvija sama, a u rijetkim slučajevima povezana je s diseminiranom kandidijazom. Najčešći oblik infekcije je više plućnih apscesa zbog hematogene diseminacije vrsta

kandida. Visok stupanj kolonizacije kandidate u respiratornom traktu uvelike komplicira dijagnozu kandida pneumonije. Povijest otkriva čimbenike rizika slične onima kod diseminirane kandidijaze, zajedno s izvješćima o nedostatku daha, kašlju i respiratornom poremećaju. Fizikalni pregled otkriva vrućicu, dispneju i promjenjive zvukove disanja, u rasponu od bistrih do raštrkanih hripavih [20].

Plućna kriptokokoza obično se javlja s nespecifičnim simptomima kao što su kašalj, dispneja, bol u prsima i vrućica. Nespecifični simptomi ove bolesti vjerojatno će uzrokovati kašnjenja u dijagnostici i odgovarajućem liječenju što će rezultirati daljnjim širenjem infekcije kriptokokom. Fizikalni pregled može otkriti smanjene zvukove disanja, pucketanje i/ili tupost prilikom perkusije koji ukazuju na pleuralni izljev. Infekcija kriptokokom dovodi do različitih kliničke manifestacije u imunokompromitiranih i imunokompetentnih osoba. Približno polovica imunokompetentnih pacijenata s plućnom kriptokokozom je asimptomatska, infekcija se slučajno otkriva tijekom rutinske RTG snimke prsnog koša ili praćenja drugih bolesti. Nasuprot tome, vrlo je rijetka da imunokompromitirani bolesnici imaju asimptomatsku plućnu kriptokokoza [17].

Simptomi pneumonije uzrokovane gljivicom *P. jirovecisu* nespecifični, a uključuju sljedeće:

- progresivnu dispneju pri naporu (95%)
- vrućicu (> 80%)
- neproduktivni kašalj (95%)
- nelagoda u prsima
- gubitak težine
- zimica
- hemoptiza (rijetko)[21]

Iako *Pneumocystis* infekcija rijetko uzrokuje izvanplućne manifestacije, takvi nalazi mogu biti prisutni u pacijenata kojima se primjenjuje aerosolizirani

pentamidin za profilaksu ili u pacijenata s uznapredovalom HIV infekcijom koji ne uzimaju nikakvu profilaksu [21].

## 2.6. Dijagnostički postupci

Dijagnostički postupci gljivičnih bolesti se svakodnevno razvijaju. Kako je navela Kooperativna skupina Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka/invazivnih gljivičnih infekcija (eng. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group- EORTC*) i Studijska skupina Nacionalnog instituta za alergije i zarazne bolesti mikoza (eng. *Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group - MSG*) za invazivne gljivične bolesti, laboratorijske podatke treba tumačiti s oprezom i zahtijevati razmatranje virulencije specifičnog oporavljenog gljivičnog patogena, kao i imunokompetentnost i kliničku slika domaćinu [22].

Što se tiče mikrobiološke dijagnostike, tu se ubrajaju direktna mikroskopija, kulture i ispitivanje osjetljivosti, u histopatološku dijagnostiku ubrajaju mikroskopija i imunohistokemija, dok se u imunološku i biokemijsku dijagnostiku ubrajaju serološki testovi za endemske gljive, test kriptokoknog antigena i asperiglus test na galaktomananski antigen. Dijagnostika uključuje još i molekularna testiranja [22].

Rentgenska snimka prsnog koša (RTG) je nespecifičan i u nekim slučajevima obično pokazuje bilateralne infiltrate s čvorovima, a kompjutorizirana tomografija (CT) također ima nisku korisnost kod kritično bolesnih pacijenata jer karakteristični znakovi gljivične pneumonije i zračnog polumjeseca nisu česti, oko 5% [23].

Među uzorcima respiratornog trakta, bronhopulmonalni lavažat (eng. *bronchoalveolar lavage- BAL*) je uzorak koji pokazuje najveću osjetljivost i specifičnost. Osim toga, zabilježeno je povećanje vjerojatnosti IPA-e za broj

pozitivnih kultura na *Aspergillus*: 5,9% (1 kultura), 18,4% (2 kulture) i 38,2% ( $\geq 3$  kulture). Međutim, 61% pacijenata s potvrđenom IPA-om pokazalo je samo jednu pozitivnu kulturu, a samo 18% pacijenata tri ili više. Važno je naglasiti da 30-50% pacijenata s IPA-om također ima bakterijsku izolaciju u kulturama dišnih putova, što je činjenica povezana s lošijom prognozom. Prisutnost gljiva roda *Aspergillus* u kulturi krvi, možda s iznimkom *A. terreus*, ne smatra se dijagnostičkom jer obično znači kontaminaciju[23].

## 2.7. Liječenje gljivičnih infekcija respiratornog sustava

Za liječenje gljivičnih infekcija dostupne su tri skupine lijekova: polieni, azoli i ehinokandini. Polieni, uglavnom amfotericin B, su fungicidni i imaju najširi spektar djelovanja, a rezistencija na ta sredstva zabilježena je samo u gljiva roda *Candida lusitanae* i *A. terreus*. Tradicionalna formulacija amfotericina B deoksiholata zamijenjena je formulacijama na bazi lipida; liposomalni amfotericin B, lipidni kompleks amfotericina B i koloidna disperzija amfotericina B. Liposomalni amfotericin B poboljšava farmakokinetički profil, povećavajući farmakodinamički parametar povezan s učinkovitošću protiv *Aspergillus*, s vrijednošću površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme većom za liposomalni amfotericin B nego za ostale prezentacije na bazi lipida [23].

Isto tako, preporučuje se liječenje vorikonazolom; intravenski oblik treba koristiti za pacijente s teškom kliničkom slikom. Kad se koristi oralni oblik, najniže razine trebale bi biti veće od 1–1,5  $\mu\text{g/mL}$  za učinkovitost, ali manje od 5–6  $\mu\text{g/mL}$ . Liječenje treba nastaviti najmanje 6-12 tjedana, ovisno o trajanju imunosupresije i dokazima poboljšanja bolesti[4].

## 2.8. Komplikacije

Upala pluća vodeći je infektivni uzrok smrti u razvijenim zemljama. Među velikom raznolikošću respiratornih patogena, gljive čine samo mali dio pneumonija stečenih u zajednici i bolničkih pneumonija. Međutim, gljivične respiratorne infekcije izazivaju zabrinutost u sve većoj populaciji imunosupresivnih pacijenata. Gljive mogu kolonizirati mjesta u organizmu bez izazivanja bolesti ili mogu biti pravi patogeni, izazivajući širok spektar kliničkih sindroma.

Komplikacije gljivičnih respiratornih infekcija uključuju sljedeće:

1. širenje bolesti na druga mjesta (tj. mozak, meninge, kožu, jetru, slezenu, bubrege, nadbubrežne žlijezde, srce, oči)
2. sindrom sepse
3. invaziju krvnih žila, što može dovesti do hemoptize, infarkta pluća, infarkta miokarda, cerebralne septičke embolije, infarkta mozga ili sljepoće[24]

Ostale komplikacije mogu uključivati sljedeće:

- bronhopleuralne ili traheozofagealne fistule
- medijastinalna fibromatoza (histoplazmoza)
- bronholitijaza (histoplazmoza)
- perikarditis i drugi reumatološki simptomi [24]

## **2.9. Imunokompromitirani bolesnici**

Iako se generički izraz "imunokompromitirani bolesnik" često koristi, riječ može dovesti u zabludu jer uključuje raznoliku skupinu stanja s vrlo različitim komplikacijama i ishodima. Prilikom procjene bolesnika s plućnim komplikacijama potrebno je uzeti u obzir nekoliko čimbenika. Prvo, etiologija i prevalencija plućnih infiltrata bit će povezani s procesom bolesti koji je



izazvao imunokompromis i/ili s dozom, vrstom i trajanjem imunosupresiva koji se koristi. Drugo, spektar oportunističkih patogena promijeniti će se upotrebom profilaktičkih režima. Isto tako, uvijek treba razmotriti mogućnost da postoji više od jednog etiološkog uzročnika. Spektar uzročnika infekcija uglavnom ovisi o tome je li primarna abnormalnost humoralna ili stanično posredovana. U neutropeničnih bolesnika, rani empirijski antibiotici širokog spektra često se daju u prvom redu uz dodavanje antimikotične terapije gdje je to prikladno[25].

Spektar imunokompromitiranih bolesnika proširio se produljenim preživljavanjem zbog mogućnosti transplantacije čvrstih organa i hematopoetskih stanica, bolesnika s imunološkim nedostacima i autoimunim poremećaja. Nove imunosupresivne terapije stvaraju raznolik skup imunskih deficita koji stvaraju supstrat za oportunističke infekcije. U usporedbi s imunološki normalnim domaćinima, ti su bolesnici definirani osjetljivošću na infekciju organizmima inače niske izvorne virulencije ili povećanom ozbiljnošću uobičajenih infekcija. Preživljavanje se poboljšalo dostupnošću novijih antimikrobnih lijekova, ali prijeti pojava rezistencije na antimikrobna sredstva[26].

Plućna infekcija najčešća je tkivno-invazivna infekcija u imunokompromitiranih bolesnika, a rana dijagnoza i ciljano liječenje temelj su uspješnog liječenja. Općenito je pravilo biti agresivan u postavljanju specifične mikrobiološke dijagnoze u imunokompromitiranih bolesnika s plućnim infiltratima kako bi se omogućila rana terapija uz izbjegavanje pretjerano široke antimikrobne ili antimikotične terapije. Specifičnom dijagnozom izbjegavaju se potencijalne toksičnosti antimikrobne i antimikotične terapije širokog spektra, ponajviše nefrotoksičnost i interakcije s lijekovima [26].

### 3. Prikaz slučaja

Bolesnik Lj. M., rođen 1988. godine s dijagnozom aplastične anemije je 14. travnja 2018. godine dogovorno premješten iz Opće bolnice Mostar, radi potrebe za transfuzijom trombocita, obrade i liječenja aplastične anemije. Hospitaliziran je u Zavodu za hematologiju. Do trenutka prijema nije teže bolovao, a prema nalazu hematologa iz kliničke bolnice Mostar potrebna je obrada radi alogene transplantacije koštane srži. Dijagnoza aplastične anemije je postavljena u veljači 2018. godine i od tada je ovisan o transfuzijama eritrocita i trombocita. U Mostaru je učinjena HLA tipizacija koja je pokazala da nema srodnog podudarnog davatelja.

Bolesnik se prilikom prijema nije žalio na bolove, nije bio febrilan niti je osjećao opću slabost. Stolica i mokrenje su bili uredni, slabijeg je apetita te je izgubio nešto na tjelesnoj masi. Bolesnik ne puši i ne konzumira alkohol, a od terapije koristi Ciklosporin per os 2 puta po 50 mg.

Tijekom 10-dnevne hospitalizacije nije bilo komplikacija, bolesnik je uglavnom bio afebrilan, osim u jednom navratu kada je zabilježen blagi subfebrilitet. U brisu ždrijela je izolirana *Candida albicans* u malom broju, međutim u produljenoj kulturi je izolirana *Fonsecaea species*. Bolesnik se 24. travnja 2018. godine otpušta na kućnu njegu s preporukom uzimanja Ciklosporina i Ciprinola. Kontrola je zakazana za tri tjedna.

Bolesnik je ponovo hospitaliziran 15. svibnja 2018. godine radi daljnje obrade te navodi kako je u međuvremenu bio afebrilan, uz povremene zimice i bez noćnih preznojava. Nije imao bolove u prsima niti smetnji disanja. Povremeno je prisutan suhi kašalj bez iskašljaja i hemoptiza. Bolesnik se žali na osjećaj žarenja u epigastriju, ima mučnine, a na dan prijema je povratio. Tijekom primjene koncentrata eritrocita razvio je transfuzijsku reakciju te je učinjeno kontrolno imunohematološko ispitivanje, čiji rezultat ne upućuje na hemolitičku reakciju. Svejedno se prije sljedeće transfuzije preporuča profilaktička primjena antipiretika. Osnovna bolest se liječi primjenom

konjskog antilimfocitnog globulina (ATGAM-a) u dozi od 1 000 mg/danu intravenski, kroz 8 dana. Tijekom liječenja je u nekoliko navrata primio transfuziju, što je proteklo bez komplikacija, osim razvoja papuloznog osipa po koži i trupu, leđima i rukama, koji se pojavio dva dana nakon završetka terapije ATGAM-om. Pojava osipa nije praćena febrilitetom ili artralgijama. Bolesnik se 08. lipnja otpušta na kućnu njegu s preporukom uzimanja Ciklosporina, Ciprinola, Controloc, Aciklovira, Flukonazola i Metilprednizolona.

Bolesnik Lj. M. je dana 18. lipnja hospitaliziran u OB Mostar radi primjene ozračenih koncentrata eritrocita i trombocita, a stanje bolesnika se kompliciralo febrilnom neutropenijom. Iz hemokulture je izoliran *Staphylococcus epidermidis* osjetljiv na vankomicin. U Mostaru je inicijalno liječen vancomicinom i meronemom, međutim zbog izostanka odgovora na antimikrobno liječenje, liječen je i kolistinom, kotrimoksazolom i amikacinom. Učinjen je CT pluća koji opisuje suspektnu angioin vazivnu aspergilozu pluća, a jedino dostupno liječenje je flukonazol. Zbog daljnjeg liječenja premješten je u KBC Zagreb, Zavod za hematologiju, 12. srpnja 2018. godine.

Po prijemu inicijalno je napravljena bronhoskopija kada su uzeti uzorci za mikrobiologiju te je započeta antimikrobna terapija te dvojna antifungalna terapija (slika 3.1.). Daljnjim tijekom liječenja prati se poboljšanje uz afebrilnost, pad upalnih parametara te regresiju mikotičnih infiltrata s destrukcijom koji su ipak i dalje jako veliki.

KLINIČKI ZAVOD ZA KLINIČKU I MOLEKULARNU MIKROBIOLOGIJU  
Referentni centar Ministarstva zdravstva za bolničke infekcije  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12, www.kbc-zagreb.hr  
Predstojnik: Prof. dr. sc. Ana Budimir  
Tel.: 01/2376 293; fax: 01/2367 393  
predbijezba.kmm@kbc-zagreb.hr

Pacijent: [redacted] žni broj: [redacted]  
Pretragu zatražio: [redacted] JEDINICA ZA INTERVENTNU BRONHOSKOPIJU  
Dijagnoza: D50 - Anemija zbog manjka željeza  
Vrijeme prijema uzorka: 13.07.2018 12:01

Laboratorijski broj: 161689  
Uzorak: MINILAVAT - mikološki

Mikroskopski preparat : Polimorfonukleari:>25;Eritrociti:>25;Cilindrični epitel:>25;Hife aspergilusa

**Aspergillus fumigatus 10<sup>3</sup> CFU/mL**

S	I	R
	Prema novim EUCAST smjericama intermedijarno (I) ne označava rezistenciju već nužnost primjene viših doza antibiotika.	
amfotericin MJK 0.500ug/mL		
itrakonazol MJK 1.000ug/mL		
vorikonazol MJK 0.500ug/mL		

**Candida glabrata 10<sup>4</sup> CFU/mL**

S	I	R
	Prema novim EUCAST smjericama intermedijarno (I) ne označava rezistenciju već nužnost primjene viših doza antibiotika.	
amfotericin MJK 0.125ug/mL	fluconazol MJK 8.000ug/mL	
mikafungin MJK 0.015ug/mL	kaspofungin MJK 0.250ug/mL	
anidulafungin MJK 0.015ug/mL		

Napomena: 14.7. A.fumigatus in vitro je uobičajeno osjetljiv na vorikonazol i amfotericin B. Nalaz testa osjetljivosti slijedi.  
18.7. Naknadni test osjetljivosti. C.glabrata relativno brzo razvija jatrogenu rezistenciju ako se liječi niskim dozama azola.  
21.7. Naknadni test osjetljivosti. Osjetljivost kandidate interpretirana po CLSI smjericama.

Slika 3.1. Prikaz nalaza bronhoskopskog uzorka

Izvor: Klinički bolnički centar Zagreb

U sklopu opsežne obrade bolesnika, na mikrobiološku analizu je 17. srpnja 2018. godine poslan i uzorak iskašljaja, a rezultati su pokazali prisutnost *Candida glabrata* 10<sup>4</sup>CFU/ml i *Candida krusei* 10<sup>4</sup>CFU/ml (slika 3.2.).

KLINIČKI ZAVOD ZA KLINIČKU I MOLEKULARNU MIKROBIOLOGIJU  
Referentni centar Ministarstva zdravstva za bolnička infekcije  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12, www.kbc-zagreb.hr  
Predstojnik: Prof. dr. sc. Ana Budimir  
Tel.: 01/2376 293; fax: 01/2367 393  
predbijezba.kmm@kbc-zagreb.hr

Pacijent: [redacted] Inj broj: [redacted]  
Pretragu zatražio: [redacted] KLINIČKI ZAVOD ZA HEMATOLOGIJU  
Dijagnoza: D50 - Anemija zbog manjka željeza

Laboratorijski broj: 162445 Vrijeme prijema uzorka: 17.07.2018 10:36  
Uzorak: ISKAŠLJAJ - mikološki

**Mikroskopski preparat :** Polimorfonukleari:>25;Eritrociti:>25;Cilindrični epitel:>25;Makrofagi:10-25;Hife plijesni

**Candida glabrata 10<sup>4</sup> CFU/mL**

S	I	R
	Prema novim EUCAST smjernicama intermedijarno (I) ne označava rezistenciju već nužnost primjene viših doza antibiotika.	
amfotericin MDK 0.125ug/mL	flukonazol MDK 16.000ug/mL	
mikafungin MDK 0.015ug/mL	kaspofungin MDK 0.250ug/mL	
anidulafungin MDK 0.015ug/mL		

**Candida krusei 10<sup>4</sup> CFU/mL**

S	I	R
	Prema novim EUCAST smjernicama intermedijarno (I) ne označava rezistenciju već nužnost primjene viših doza antibiotika.	
amfotericin MDK 0.500ug/mL		kaspofungin MDK 1.000ug/mL
vorikonazol MDK 0.500ug/mL		
mikafungin MDK 0.060ug/mL		
anidulafungin MDK 0.030ug/mL		

Napomena: 19.7. C.glabrata relativno brzo razvija jatrogenu rezistenciju ako se liječi niskim dozama azola. C.krusei in vitro je rezistentna na flukonazol i itrakonazol. Nalaz testa osjetljivosti slijedi.  
21.7. Test osjetljivosti prema smjernicama CLSI. /1. Minimalna dnevna terapijska doza flukonazola je 800 mg. Vorikonazol nije terapija izbora kod smanjene osjetljivosti Candida glabrata in vitro na azole.

Vrijeme validacije: 21.07.2018 16:40  
Izradio-la: Prim.dr.sc. JANDRLIĆ MARIJA, dr. med. spec. klin. mikrobiologije  
Odgovorna osoba: Prim.dr.sc. JANDRLIĆ MARIJA, dr. med. spec. klin. mikrobiologije

LEGENDA: S-osjetljiv; I-osjetljiv uz pojačanu izloženost antimikrobnom lijeku; R-rezistantan; MDK- minimalna inhibitorna koncentracija; ESBL- pozitivna beta laktamaza proširenog spektra; CFU- colony forming units

07.2018 ISKAŠLJAJ - mikološki  
mikroskopski preparat: Polimorfonukleari:>25;Eritrociti:>25;Cilindrični epitel:>25;Makrofagi:10-25;Hife plijesni

Str: 1/1, ispisano: 12.8.2021. 16:36

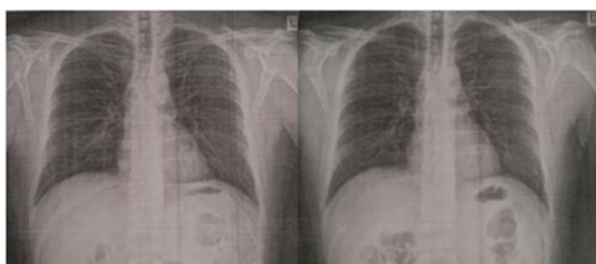
Slika 3.2. Prikaz mikološkog nalaza iskašljaja

Izvor: Klinički bolnički centar Zagreb

Dana 04. kolovoza 2018. godine u poslijepodnevnim satima bolesnik postaje febrilan do 39,7°C nakon što je dulje vrijeme afebrilan. Ujutro je u terapiju

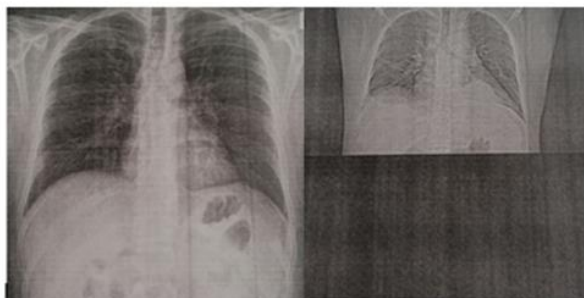
uveden kolistin, a potom su u terapiju vraćeni linezolid i meropenem koji su prekinuti pred dva dana, a za vrijeme uzimanja kojih je bolesnik bio afebrilan. U nastavku bolesnik razvija hemoptoe koje se ne smiruju na supstituciju, niti ostale suportivne mjere. Učinjena je MSCT angiografija pluća na kojoj se ne lokalizira izvor krvarenja, a prati se pogoršanje plućnih infiltrata. Obzirom na pogoršanje konzultiran je i torakalni kirurg s pitanjem eventualne mogućnosti *salvage* kirurgije (terapija spašavanja) međutim obzirom da bolesnik ima infiltrate u svim režnjevima i da nije jasan niti izvor krvarenja, da nema ostatne plućne funkcije te na nalaz pancitopenije, bolesnik nije kandidat za torakalni zahvat. *Salvage* kirurgija podrazumijeva kirurško odstranjenje dijela organa, u ovom slučaju segmenta pluća koji je zahvaćen teškom aspergilozom kako bi se spriječilo širenje infekcije na ostale dijelove. Terapija spašavanja, u slučaju invazivne gljivične infekcije, općenito se odnosi na liječenje pacijenata koji su refraktorni ili netolerantni na početnu terapiju antifungicidima koja se provodi najmanje 7 dana.

U usmenom razgovoru s pulmologom navodi se da su tegobe nažalost nedostupne terapijskoj bronhoskopskoj intervenciji. Radi svega navedenog bolesnik je dogovorno premješten u Zavod za intenzivnu medicinu. Po premještanju nastavi se antibiotska terapija započeta na odjelu kao i ostale suportivne mjere. Ujutro je bolesnik tahidispnoičan, ali u kontaktu. Kako se postepeno prati pad saturacije pokuša se najprije s neinvazivnom mehaničkom ventilacijom, ali uz nju je i dalje neadekvatna saturacija. Zbog navedenog bolesnik je 05.08. u 11 h intubiran i priključen na aparat za disanje (BIPAP, fio2 0.80, fr 24/mm, PEEP 8, PSV 12). Iz tubusa navire krv. Kontrolni trombociti usprkos nadoknadi od večeri ranije su  $18 \times 10^9/L$ . Naručena je supstitucija ozračenim trombocitima 16 doza, dvije doze svježije smrznute plazme.



24. travanj 2018.g.

17. svibanj 2018.g.



22. svibanj 2018.g.

26. srpanj 2018.g.



05. kolovoz 2018.g.

Slika 3.3. Prikaz nalaza RTG-a pluća bolesnika Lj.M.

Izvor: KBC Zagreb

Rendgen pluća u daljnjem pogoršanju upalnog infiltrata desno (slika 3.3.). Konzultiran je pulmolog koji je bronhoskopski pokušao zaustaviti krvarenje instilacijom adrenalina i hladne fiziološke otopine. Postupak je ponovljen i nakon trombocita i plazme, kada se ima dojam da je krvarenje zaustavljeno. Usprkos tome se ne uspiju uspostaviti adekvatne saturacije. U acidobaznom statusu razvija metaboličku acidozu i hiperkalemiju, što se pokušava korigirati kalcijem i infuzijom bikarbonata, a uz to je prisutna i teška hipoglikemija. Usprkos svim poduzetim mjerama bolesnik razvija bradikardiju i umire 05.kolovoza 2018. godine u 15 sati i 23 minute. U toku boravka u

Zavodu za intenzivnu medicinu bolesnik je ukupno ventiliran 4 sata i 53 minute (NIV 30 minuta i putem tubusa 4 sata i 23 minute).

## **4. Uloga medicinske sestre u liječenju pacijenta s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava**

Zbrinjavanje i skrb bolesnika s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava zahtijeva multidisciplinarni pristup više profila medicinskog osoblja gdje su uključeni pulmolozi, intezivisti, radiolozi, mikrobiolozi, fizioterapeuti. Medicinska sestra je iznimno važan i neizostavan član multidisciplinarnog tima, a zdravstvena njega je autonomno područje njenog djelovanja. Medicinska sestra sudjeluje u pripremi bolesnika za dijagnostičke i terapijske postupke, primjenjuje terapiju prema pisanoj odredbi liječnika, odgovorna je za postupanje s infektivnim otpadom, a važnu ulogu ima i u komunikaciji s bolesnikom i njegovom obitelji.

Bolesnici s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava su smješteni u kontaktnu izolaciju, potrebno ih je monitorirati, postaviti venske i arterijske linije te uspostaviti svu moguću opremu koja je potrebna za kontinuirani nadzor vitalnih funkcija. Osim antimikotičke terapije, medicinska sestra će primjeniti i mjere suportivne terapije koje se odnose na smanjivanje povišene tjelesne temperature, smanjivanje i uklanjanje boli, vježbe disanja i iskašljavanja. Za lakše iskašljavanje, moguća je i primjena inhalacijske terapije. Isto tako, ukoliko je bolesnik stabilnih vitalnih funkcija, medicinska sestra će nekoliko puta tijekom dana postavljati bolesnika u drenažne položaje.

Kroz proces zdravstvene njege, medicinska sestra će utvrditi potrebe, planirati, provoditi i na kraju evaluirati zdravstvenu njegu.

### **4.1. Uloga medicinske sestre u dijagnostičkim postupcima**



Kao što je već navedeno, medicinska sestra je nezamjenjiv član multidisciplinarnog tima, osim u provođenju zdravstvene njege, sudjeluje i u dijagnostičkim postupcima. Zadaća medicinske sestre je pripremiti bolesnika za određeni dijagnostički postupak, te biti uz bolesnika za vrijeme i nakon dijagnostičkog postupka.

Medicinska sestra će obavijestiti bolesnika o eventualno bolnom postupku jednostavnim i razumljivim riječima i na taj način smanjiti tjeskobu bolesnika. Za vrijeme invazivnih dijagnostičkih postupaka kao što su bronhoskopija i postavljanje centralnog venskog katetera, medicinska sestra će asistirati liječniku i prema njegovoj odredbi primjeniti anestetik lokalno ili intravenski.

Bronhoskopija omogućava izravnu vizualnu procjenu plućnog tkiva, dok se uzorci bronhijalnog aspirata mogu dobiti uz pomoć fiberoptičkog bronhoskopa. Priprema bolesnika za postupak bronhoskopije je iznimno važna jer će učinkovita priprema olakšati siguran i uspješan postupak. Važno je naglasiti kako je prije provođenja postupka potrebno dobiti pismeni pristanak bolesnika. Medicinska sestra će bolesniku objasniti razlog provođenja postupka, kao i rizike, koristi i alternativne postupke nakon čega slijedi detaljno objašnjenje planiranog postupka korak po korak. Medicinska sestra će bolesniku objasniti da se postupak provodi putem fleksibilne cijevi koja prolazi kroz nos do donjih dijelova dišnih puteva. Bolesniku je važno napomenuti kako je zbog potrebe suzbijanja nagona kašlja potrebno anestetizirati glasnice i bronhalno stablo. Prije provođenja postupka bronhoskopije bolesnik ne smije konzumirati hranu niti piće najmanje 4 do 6 sati prije zahvata. Time se smanjuje rizik od aspiracije želučanog sadržaja tijekom bronhoskopije. Ako bolesnik uzima bilo koji lijek, treba ga uzeti u uobičajeno vrijeme s minimalnom količinom tekućine. Svim bolesnicima na antikoagulantnoj terapiji potrebno je učiniti nalaz kompletne krvne slike i koagulograma[26].

Prije početka, ali i tijekom, zahvata medicinska sestra će evidentirati vrijednosti vitalnih funkcija (krvni tlak, brzina disanja, brzina frekvencije srca i zasićenje krvi kisikom). Važno je naglasiti kako je potrebno osigurati siguran

intravenski pristup tijekom cijelog postupka primjene sedativa i srodnih lijekova, kanila ostaje na mjestu dok se bolesnik ne oporavi.

Jedna od zadaća medicinske sestre je i način pohrane i transporta uzoraka koji su se dobili za vrijeme dijagnostičkog postupka. Vrlo je važno da se uzorci na pravilan način dopreme do mikrobiološkog laboratorija kako bi se sigurno mogla ustanoviti vrsta mikroorganizma i osjetljivost na antibiotike. Isto tako, važno je i pravilno pozicionirati bolesnika za vrijeme RTG pretraga kako bi nalaz mogao biti kvalitetno očitano, o čemu ovisi i daljnja terapija.

## **4.2.Uloga medicinske sestre u primjeni terapije**

Lijekovi su tvari ili smjese tvari koje služe u liječenju različitih bolesti. Važno ih je primjeniti u pravoj količini i na pravi način kako bi se mogla postići svrha njihove primjene [27].

Medicinska sestra je odgovorna za pripremu i primjenu terapije te je važno naglasiti kako se pri tome strogo poštuje aseptičko načelo rada. Prije nego primjeni terapiju prema pisanoj odredbi liječnika, medicinska sestra će provjeriti ime lijeka, pravu dozu, pravog pacijenta, pravo vrijeme i pravi način primjene.

Medicinska sestra će bolesniku postaviti periferni venski put, a ukoliko postoji potreba za dugotrajnim liječenjem, koje je svakako potrebno u liječenju gljivičnih infekcija respiratornog sustava, liječnik će u strogo aseptičnim uvjetima postaviti centralni venski kateter [28]. Zadaće medicinske sestre su mnogobrojne, a jedna od njih je i održavanje perifernog i centralnog venskog puta. Preporuke su da se braunila propire 0,9%-tnom fiziološkom otopinom svakih 6 do 12 sati ukoliko je terapija koja se primjenjuje intermitentna [29].

Toaleta centralnog venskog katetera se provodi svakih 72 sata, ali moguće je i češće ako je pokrivka vlažna, oštećena ili ne prijanja dobro za kožu.

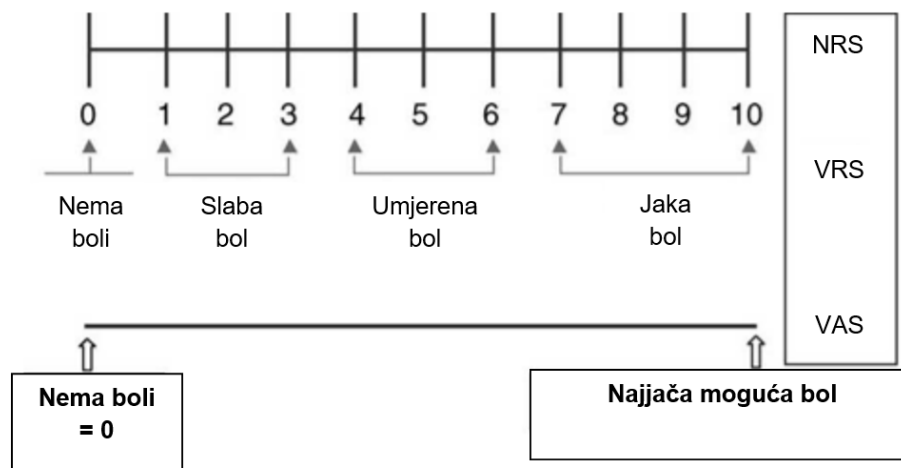
Prilikom previjanja katetera, medicinska sestra će obratiti pažnju na izgled ulaznog mjesta i procijeniti postoje li znakovi i simptomi infekcije.

### **4.3.Uloga medicinske sestre u procjeni boli**

Bol je osobno iskustvo i svako njegovo iskustvo je jedinstveno. To nije samo fizički osjećaj, već je osjećaj povezan s emocionalnim odgovorom i činom zaključivanja; zato je bol poznata kao višedimenzionalno iskustvo. Bol također ima fizičke i emocionalne posljedice. Sadržaj i opseg procjene ovise o njezinoj svrsi i vrsti boli. Akutnu bol uzrokuje kratkotrajni patološki proces, a pod uvjetom da se ova bol liječi i nema oštećenja živaca, obično nestaje dok tijelo zacjeljuje. Kronična bol traje dulje vrijeme; najmanje tri mjeseca (to je vrijeme u kojem bi zacjeljivanje tkiva trebalo biti potpuno) [30].

Procjena boli može biti jednostavan i jasan zadatak u rješavanju akutne boli i boli kao simptoma traume ili bolesti. U tu su svrhu razvijeni brojni instrumenti za različite vrste i podvrste stanja akutne i kronične boli kako bi se procijenili kvalitativni aspekti boli i njezin utjecaj na funkciju bolesnika. Dugi popis objavljenih instrumenata ukazuje na to da je procjena boli i dalje izazov.

Najpoznatije i najčešće primjenjivane ljestvice za procjenu intenziteta boli su vizualno analogna skala (eng. *visual analogue scale* - VAS) i numerička ljestvica ocjenjivanja (eng. *numeric rating scale* - NRS). Obje su jednako osjetljive u procjeni akutne boli i obje su superiornije od verbalne kategorijalne ljestvice ocjenjivanja s četiri točke (eng. *verbal rating scale*-VRS). Verbalne kategorije blage, umjerene i jake boli mogu odgovarati različitim vrijednostima na VAS skali u istog bolesnika u različitim prilikama, dok su se vrijednosti NRS i VAS skale općenito identični. NRS skala s brojevima od 0 do 10 ("bez boli" do "najgora bol koju je moguće zamisliti") praktičniji je od VAS-a, većini bolesnika je lakše razumljiva i ne treba jasan vid, spretnost, papir i olovka (slika 4.3.1.) [31].



Slika 4.3.1. Prikaz odnosa različitih ljestvica za procjenu boli

Izvor: <https://www.bjanaesthesia.org/action/showPdf?pii=S0007-0912%2817%2934263-0>

Bolesnici se razlikuju po sposobnosti da sudjeluju u raspravama o svojoj boli, a medicinskim sestrama važno je to uzeti u obzir prije odabira najprikladnije strategije procjene. Nakon procjene jačine boli, medicinska sestra će primijeniti analgetsku terapiju prema pisanoj odredbi liječnika.

#### 4.4. Nadzor vitalnih funkcija

Bolesnika s teškom gljivičnom infekcijom respiratornog sustava je potrebno priključiti na kardiorespiratorni monitor koji prati broj udisaja, frekvenciju srčane akcije i saturaciju. Bolesnik otežano diše, tahipnoičan je i, općenito, smanjene respiratorne funkcije. Medicinska sestra će prema pisanoj odredbi liječnika primijeniti inhalacijsku terapiju, postaviti bolesnika u drenažne položaje, a aspiracijom gornjih dišnih puteva će ukloniti sekret.

Ukoliko je bolesnik na mehaničkoj ventilaciji, endotrahealni tubus će aspirirati poštujući načelo aseptičnog rada, što znači da postupak aspiracije provode

dvije medicinske sestre od kojih će jedna sa sterilnim rukavicama i sterilnom aspiracijskom sondom aspirirati, dok druga medicinska sestra asistira. Ukoliko je bolesniku postavljena trajna sukcija, za postupak aspiracije je potrebna jedna medicinska sestra budući se sonda, kojom se aspirira, nalazi u sterilnom omotaču i u nijednom trenutku nije podložna dekontaminaciji, osim, naravno prilikom oštećenja omotača.

Potrebno je da medicinska sestra posjeduje vještinu provođenja postupka aspiracije kako bi se izbjegle komplikacije koje mogu dodatno promijeniti i otežati tijek i ishod liječenja. Važno je održavanje higijene usne šupljine na način da se mehanički čisti sterilnim tupferima, a zatim ispere nekim od oralnih dezinficijensa. Ukoliko se dogode promjene vitalnih funkcija, medicinska sestra će odmah obavijestiti liječnika, a zatim primjeniti intervencije prema njegovoj odredbi.

#### **4.5.Uloga medicinske sestre u Jedinici intenzivnog liječenja**

Ukoliko dođe do razvoja komplikacija koje ugrožavaju život bolesnika, bolesnik će biti smješten u Jedinicu intenzivnog liječenja gdje je uloga medicinske sestre od velikog značaja tijekom procesa liječenja i oporavka. Medicinska sestra provodi intenzivnu njegu životno ugroženog bolesnika i nadzire ga 24 sata na dan.

Uz primjenu terapije prema pisanoj odredbi liječnika, zadaća joj je njega usne šupljine u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, plasiranje IV kanile, plasiranje nazogastrične sonde, često dnevno uzimanje uzoraka krvi iz periferne i centralne vene za laboratorijske pretrage, uzimanje uzoraka za mikrobiološke pretrage, prehrana bolesnika putem nazogastrične sonde, briga o dnevnom balansu tekućine bolesnika, čišćenje okoline bolesnika u svrhu sprječavanja unutarbolničkih infekcija, te pravilno i pravovremeno vođenje sestrinske dokumentacije.

## 4.6. Sprječavanje širenja infekcije

Važno je naglasiti da je medicinska sestra odgovorna za prijenos infekcije te će educirati ostalo osoblje i bolesnika o važnosti pravilne i pravovremene higijene ruku. Medicinska sestra će prati i dezinficirati ruke prije i nakon izravnog kontakta s bolesnicima, prije rukovanja invazivnim pomagalicama za skrb oko bolesnika, nakon kontakta s tjelesnim tekućinama i izlučevinama, sluznicama, oštećenom kožom, ili zavojima rana te kad se prelazi s kontaminiranog na čisti dio bolesnikova tijela tijekom njege bolesnika. Upute za pravilnu higijenu ruku moraju biti postavljene na vidljivo mjesto kod umivaonika kako bi ih se moglo uočiti i primjeniti.

Nakon što bolesnik napusti bolesničku sobu, medicinska sestra će provesti sljedeće intervencije s ciljem sprječavanja širenja gljivične infekcije:

- očistiti i dezinficirati sve površine i predmete s kojima je bolesnik bio u kontaktu te omogućiti sušenje dezinficijensa prije nego smještaja drugog bolesnika
- koristiti hipoklorit za čišćenje okoliša (1.000 ppm raspoloživog klora)
- prije primjene beskontaktna dezinfekcije plinovitim vodikovim peroksidom ili UV zračenje, obavezno očistiti i dezinficirati sve površine
- odložiti sve rabljene ili nekorištene predmete za jednokratnu uporabu te jeftine predmete koje je teško dekontaminirati u vreću za infektivni otpad
- educirati i nadzirati osoblje pazeći da promijene rukavice i pregače te da nakon toga slijede strogu higijenu ruku
- opremu, uključujući uređaje za nadzor i pomoć pri kretanju, treba očistiti prema uputama proizvođača [32]

## 4.7. Važnost komunikacije s bolesnicima

Komunikacija je najvažnija komponenta rada medicinske sestre s bolesnicima. To je kamen temeljac naše interakcije s ljudima. Dobra i učinkovita razmjena informacija među ljudima pomaže im da vide što druga osoba misli i kako se osjeća. Pomaže ljudima da se bolje razumiju i, kao rezultat, približava ih jedni drugima.

Nekada se vjerovalo da je posao zdravstvenih radnika samo postaviti ispravnu dijagnozu, usredotočujući se samo na simptom i pokušavajući ga ukloniti provođenjem adekvatnog zbrinjavanja i primjenom ispravnog lijeka. Međutim, shvaćanje uloge komunikacije u skrbi za bolesnika se danas značajno poboljšalo.

Dobra komunikacija je vrlo važna jer pomaže zdravstvenim radnicima prepoznati individualne potrebe svakog bolesnika. Suvremena perspektiva naglašava da svi zdravstveni radnici i bolesnik moraju raditi zajedno kao tim jer je cijeli proces liječenja, kratkotrajni ili dugotrajni, zapravo rezultat timskog rada. Nakon postavljanja dijagnoze i planiranja liječenja važno je uzeti u obzir bolesnikova uvjerenja, vrijednosti, očekivanja, kulturu i osobine [33].

Učinkovita komunikacija ima važnu ulogu tijekom cijelog zdravstvenog iskustva bolesnika, a veliki dio odgovornosti imaju medicinske sestre. Odgovorne za prenošenje informacija brojnim članovima zdravstvenog tima, medicinske sestre moraju biti sposobne jasno komunicirati, osobito u razdobljima intenzivnog stresa. Dobra pisana i usmena komunikacija u sestrinstvu neprocjenjiva je za sve uključene.

Učinkovita komunikacija zahtijeva razumijevanje bolesnika i iskustva koja izražavaju. To zahtijeva vještine i istodobno iskrenu namjeru medicinske sestre da shvati potrebe bolesnika. Nije dovoljno razumjeti samo bolesnika, već medicinska sestra mora znati prenijeti poruku na razumljiv i prihvatljiv način.

Slušanje je važno u komunikaciji. To je odgovorna sestrinska praksa i zahtijeva koncentraciju i mobilizaciju svih osjetila za percepciju verbalnih i neverbalnih poruka koje emitira svaki bolesnik. Slušajući, medicinske sestre procjenjuju stanje i probleme bolesnika, jačaju njegovo samopoštovanje i integriraju sestrinsku dijagnozu i proces skrbi na svim razinama [34].

Potrebno je naglasiti kako je važno da se bolesnik osjeća ugodno s medicinskom sestrom, no ona bi trebala štiti svoj ugled i ne dovoditi do nesporazuma. Ključni element je potreba za mirnim okruženjem bez vanjskih smetnji, što će osigurati odgovarajuću povjerljivost dijaloga. Često vidimo pojavu ozbiljnih rasprava koje se vode usred hodnika ambulantnog odjela ili sestrinskog odjela, klinike ili u nekom uredu bolnice, u koje dolaze treće strane koje nisu povezane s njegom pojedinog bolesnika. U takvom okruženju se bolesnici osjećaju neugodno slobodno se izražavati, što je potrebno izbjeći pod svaku cijenu [34].



## 5. Zaključak

Respiratorni sustav je najčešće mjesto za razvoj gljivične infekcije, a u većini slučajeva kolonizacija je prvi korak u progresiji u plućnu gljivičnu infekciju. Infekcijama su posebno podložni bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom i čestim hospitalizacijama.

Najčešće gljivične infekcije su kandidijaze i aspergiloze *aspergillus* koje mogu dovesti do raznih infektivnih i alergijskih bolesti ovisno o imunološkom statusu bolesnika ili plućnoj strukturi. Invazivna plućna aspergiloza javlja se prvenstveno u bolesnika s teškom imunodeficijencijom. Značaj ove infekcije dramatično se povećao sa sve većim brojem pacijenata s oslabljenim imunološkim stanjem povezanim s liječenjem maligniteta, transplantacijom organa, autoimunim i upalnim stanjima. Liječenje gljivičnih bolesti respiratornog sustava se temelji na intravenskoj primjeni antimikotičke terapije prema antibiogramu.

Prikaz slučaja bolesnika Lj.M. je potvrdio ono što je o aspergilozama napisano u literaturi. Bolesnik je bolovao od idiopatske aplastične anemije, koja u je dijagnosticirana dva mjeseca pred prijem u Zavod za hematologiju Kliničkog bolničkog centra zagreb. Liječenje je zahtijevalo veliki broj transfuzija eritrocita i trombocita, kao i primjenu konjskog antilimfocitnog globulina. Nekoliko dana od prijema iz OB Mostar bolesniku su iz brisa nazofaringsa izolirane *Candida albicans* u malom broju i *Fonsecaea species*. Bolesnik je u tri navrata hospitaliziran u KBC-u Zagreb, gdje su iz uzorka bronhoskopije izolirani *Aspergillus fumigatus* i *Candida glabrata*, a iz iskašljaja *Candida glabrata* i *Candida krusei*. Uz već navedeno, bolesnik je liječen i visokim dozama antimikotika. Zbog oslabljenog imunološkog statusa došlo je do progresije gljivične infekcije respiratornog sustava koje se nije moglo sanirati niti medikamentozno niti terapijskim postupkom bronhoskopije te je tri i pol mjeseca nakon prve hospitalizacije nastupio smrtni ishod.

Kao dio liječenja bolesnika s gljivičnom infekcijom respiratornog sustava, iznimno je važna zdravstvena njega koja je autonomno područje djelovanja medicinske sestre. Medicinska sestra je dio multidisciplinarnog tima, a neke od mnogobrojnih zadaća su nadzor vitalnih funkcija, sprječavanje širenja infekcije, primjena terapije prema odredbi liječnika, sprječavanje nastanka komplikacija povezanih sa zdravstvenom njegom, te komunikacija s bolesnicima.

## 6. Literarura

[1] Rafat Z, Hashemi SJ, Ashrafi K, Nikokar I, Jafari A, Rahimi Foroushani A, et al. Fungal Isolates of the Respiratory Tract in Symptomatic Patients Hospitalized in Pulmonary Units: A Mycological and Molecular Epidemiologic Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2020;13:661-669.

[2] Barac A, Ong DSY, Jovancevic LJ, Perić A, Surda P, Tomic Spiric V, Rubino S. Fungi-Induced Upper and Lower Respiratory Tract Allergic Diseases: One Entity. *Front Microbiol*. 2018;9(583):1-10.

[3] Li Z, Lu G, Meng G. Pathogenic Fungal Infection in the Lung. *Front Immunol*. 2019;10(1524):1-20.

[4] Miller AS, Wilmott RW. The Pulmonary Mycoses. Ninth Edit, *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Elsevier Inc; 2018. str. 507-527.

[5] Chaudhry R, Bordoni B. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2021. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/> (datum pristupa 15.07.2021.)

[6] Carhart E. The Physiology of Respiration. EMS World [Internet]; 2012. Dostupno na adresi: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/ems/world/article/10480389/physiology-respiration> (datum pristupa 15.07.2021.)

[7] McCullough AE, Leslie KO. Lung Infections. *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach*. 2018;178-198.

[8] Garcia-Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J, Trevijano-Contador N. The Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus Species*. *Front Microbiol*. 2020;10(2993):1-13.

[9] Yoshimi A, Miyazawa K, Abe K. Cell wall structure and biogenesis in *Aspergillus species*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016;80(9):1700-1711.

- [10] Loreto ES, Tondolo JSM. Introductory Chapter: Epidemiology of Invasive Fungal Infection - An Overview. Open access peer-reviewed chapter [Internet]; 2019. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/66717> (datum pristupa 18.07.2021).
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. What is Epidemiology?; 2016. Dostupno na adresi: <https://www.cdc.gov/careerpaths/k12teacherroadmap/epidemiology.html> (datum pristupa 18.07.2021.)
- [12] Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011;20(121):156-174.
- [13] Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care.* 2015;19(1):1-15.
- [14] Gregg KS, Kauffman CA. Invasive Aspergillosis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(5):662-672.
- [15] Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of *Candida* in the human respiratory tract: our evolving understanding. *Pathog Dis.* 2017;75(3):1-6.
- [16] Zarrinfar H, Kaboli S, Dolatabadi S, Mohammadi R. Rapid detection of *Candida* species in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary symptoms. *Braz. J. Microbiol.* 2016;47(1):1-5.
- [17] Gullo FP, Rossi SA, Sardi JCO, Teodoro VLI, Mendes-Giannini MJS, Fusco-Almeida AM. *Cryptococcosis*: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(11):1377-1391.
- [18] Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Medical Mycology.* 2019;57(2):133-150.

[19] Tochigi N, Okubo Y, Ando T, Wakayama M, Shinozaki M, Gocho K, et al. Histopathological Implications of Aspergillus Infection in Lung. Mediators of Inflammation. 2003;1-8.

[20] Hidalgo JA. Candidiasis Clinical Presentation. Infectious Diseases Society of America [Internet]; 2020. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/213853-clinical> (datum pristupa 19.07.2021.)

[21] Gilroy SA. *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia (PJP) Overview of *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia. Infectious Diseases Society of America [Internet]; 2019. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/225976-overview#a6> (datum pristupa 25.07.2021.)

[22] Lease ED, Alexander BD. Fungal Diagnostics in Pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32(6):663-672.

[23] Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. Rev Esp Quimioter. 2013;26(2):173-188.

[24] Mandanas RA. Fungal Pneumonia. Oklahoma State Medical Association [Internet]; 2019. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/300341-overview#a1> (datum pristupa 25.07.2021.)

[25] Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001;344:481-487.

[26] Fishman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. UpToDate; 2021. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-immunocompromised-patient-with-fever-and-pulmonary-infiltrates> (datum pristupa 12.08.2021.)

- [27] Martin J. Bronchoscopy is primarily used as a diagnostic tool. *Nursing Times*. 2003;99(41):52-56.
- [28] Šokota A, Kalauz S. Lijekovi - oblici i primjena. Zdravstveno veleučilište. Naklada Slap; Zagreb: 2006.
- [29] CDC/Healthcare Unfection Control Advisory Committee: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infectiones, 2011. Atlanta, GA: CDC, 2011.
- [30] Piškor S, Prolašćić I. Periferni venski pristup: protokol za postavljanje i održavanje perifernog venskog katetera. *Sestrinski glasnik*; 2011: 3/4: 90-94.
- [31] Swift A. Pain management 3: the importance of assessing pain in adults. *Nursing Times*. 2015;11(41):12-17.
- [32] Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, et al. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(1):17-24.
- [33] Dix A. Prevention and control of the fungal pathogen *Candida auris*. *Nursing Times*. 2017;113(11):41-42.
- [34] Markides M. The Importance of Good Communication Between Patient and Health Professionals. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2011;33:123-125.
- [35] Kourkouta L, Papathanasiou IV. Communication in Nursing Practice. *Mater Sociomed*. 2014;26(1):65(67).

## Popis slika

Slika 2.1.1. Prikaz anatomije pluća .....	4
Slika 2.1.2. Prikaz fiziologije disanja .....	5
Slika 2.2.1. Prikaz <i>Candida albicans</i> .....	8
Slika 2.2.2. Prikaz infekcije gljivicom <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	9
Slika 2.2.3. Prikaz strukture gljivice <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	10
Slika 2.2.4. Prikaz građe gljivice <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	11
Slika 3.1. Prikaz nalaza bronhoskopskog uzorka .....	26
Slika 3.2. Prikaz mikološkog nalaza iskašljaja .....	27
Slika 3.3. Prikaz nalaza RTG-a pluća bolesnika Lj.M. ....	29
Slika 4.3.1. Prikaz odnosa različitih ljestvica za procjenu boli .....	32

## Popis tablica

Tablica 2.2.1. Uobičajeni gljivični uzročnici respiratornih infekcija .....	7
Tablica 2.3.1. Klasični čimbenici rizika za razvoj invazivne plućne aspergiloze .....	13



**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB  
Z A G R E B, Kišpatičeva 12**

**Etičko povjerenstvo**

Klasa: 8.1.-21/126-1  
Broj: 02/21 JG

Zagreb, 17. lipnja 2021.

**Božena Rakušić, bacc.med.techn.  
Klinika za unutarnje bolesti**

**Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja**

Na 184. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb održanoj 07. lipnja 2021. godine razmotrena je Vaša zamolba za odobrenje istraživanja pod nazivom: „Gljivične infekcije respiratornog sustava kod imunokompromitiranih bolesnika – prikaz slučaja“ u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom prof.dr.sc. Tomislava Meštrovića.

Istraživanje će se provesti u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko povjerenstvo suglasno je sa provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

**Predsjednik Etičkog povjerenstva**

**Prof. dr. sc. Darko Marčinko**

*Prof. dr. sc. Darko Marčinko  
specijalist za unutarnje bolesti  
psihijatrije i psihoterapije  
156038*

Sveučilište  
Sjever



IZJAVA O AUTORSTVU

I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Božana Rakušić pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključiva autorica diplomskog rada pod naslovom: Gljivične infekcije kod imunokompromitiranih bolesnika-pregled literature i prikaz slučaja, te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
*Božana Rakušić*

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, Božana Rakušić neopozivo izjavljujem da sam suglasana s javnom objavom diplomskog rada pod naslovom: Gljivične infekcije kod imunokompromitiranih bolesnika- pregled literature i prikaz slučaja čija sam autorica.

Student/ica:  
*Božana Rakušić*