

**4 SIMPOZIJUM DIJAGNOZA I TERAPIJA
GLJIVIČNIH OBOLJENJA**

**4th SYMPOSIUM ON DIAGNOSIS
AND THERAPY OF FUNGAL DISEASES**

4. SIMPOZIJUM DIJAGNOZA I TERAPIJA GLJIVIČNIH OBOLJENJA - Knjiga sažetaka

Urednik: Valentina Arsić Arsenijević, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

Recenzenti: Dragana Janić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
Nada Suvajdžić Vuković, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
Suzana Otašević, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu

Izdavač: Valentina Arsić Arsenijević, Društvo medicinskih mikologa Srbije

Štampa: Sprint, Beograd

Tiraž: 150

Prvo izdanje: 2016

ISBN: 978-86-915455-1-2

© Copyright Društvo medicinskih mikologa Srbije

Dragi prijatelji i kolege,

Veliko nam je zadovoljstvo što ste uzeli učešće na 4. Simpozijumu Dijagnoza i Terapija Gljivičnih Oboljenja (4. DTGO), koji se održava u Beogradu, 26-27. februara 2016. godine u hotelu Crowne Plaza.

DTGO je nacionalni simpozijum koji organizuje Društvo medicinskih mikologa Srbije (DMMS), uz podršku Evropske konfederacije medicinskih mikologa (European Confederation of Medical Mycology - ECMM), Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Ministarstva zdravlja Republike Srbije i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Simpozijum je akreditovan od strane Zdravstvenog Saveta Srbije (A-1-3180) kao domaći simpozijum prve kategorije i predviđen je za doktore medicine, medicinske mikologe, mikrobiologe, infektologe, hematologe, pulmologe, onkologe, imunologe, dermatologe, anesteziologe, pedijatre, neonatologe, nefrologe, hepatologe, endokrinologe, otorinolaringologe, farmakologe, intenziviste, lekare opšte prakse, biologe, molekularne biologe i hemičare.

Radujemo se Vašem učešću, kao i zajedničkim pripremama za najveći međunarodni skup iz ove oblasti TIMM 8, 6-9. oktobra 2017. godine u Beogradu, kada ćemo ponovo diskutovati o novim dostignućima u medicinskoj mikologiji.

*U ime Organizacionog i Naučnog odbora,
Prof. dr Valentina Arsic Arsenijevic i Prof. dr Dragana Janić*

Dear Friends and Colleagues,

We are very pleased that you took part in the 4th Symposium Diagnosis and therapy of fungal diseases (4 DTGO), which is being held in Belgrade, at the Crowne Plaza Hotel February 26-27, 2016. The upcoming DTFD is the fourth national meeting in the series organized by the Serbian Society of Medical Mycology (SSMM) supported by European Confederation of Medical Mycology (ECMM), Ministry of Education, Science and Technology of Republic of Serbia, Ministry of Health of Republic of Serbia and Faculty of Medicine University of Belgrade.

DTFD has become an important and essential national meeting in the field of fungal diseases, a forum in which mycologists, clinicians and basic researchers from different fields exchange research results and opinions on medical mycology practice. The outstanding scientific program will include plenary sessions on fungal infections and round table sessions.

The meeting is designed for medical microbiologists, infectious disease specialists, hematologists, oncologists, intensive care units doctors, immunologists, dermatologists, pediatricians and all those with interests in medical mycology. We expect the 4th DTFD to be at least as successful as previous symposiums.

The venue for the 4th DTFD is located in Belgrade, Serbia. Belgrade is the capital and largest city of Serbia with easy access from any part of the world thanks to its International Airport, motorway and railway networks. The city lies at the confluence of the Sava and Danube rivers, where the Pannonian Plain meets the Balkans. It has an urban population of more than 2 million people, making it one of the largest cities of Southeastern Europe. Its name translates to white city. Belgrade's wider city area was the birthplace of the largest prehistoric culture of Europe, the Vinča culture, as early as the 6th millennium BC. Now Belgrade has its own autonomous government, has a special administrative status in the territorial organization of Serbia, and is the financial center of Serbia.

We look forward to your participation in DTFD and joint preparing for the biggest international gathering in this area TIMM 8, October 6-9, 2017 in Belgrade, when we will again discuss the new developments in medical mycology.

*Prof. Valentina Arsic Arsenijevic and Prof. Dragana Janic
On Behalf of Organizing and Scientific Committee*

Organizator / Organizer

Društvo medicinskih mikologa Srbije, Beograd
Serbian Society of Medical Mycology, Belgrade

Organizacioni odbor / Organizing Committee

Valentina Arsić Arsenijević, predsednik / President
Predrag Minić, potpredsednik / Vice-President
Nada Suvajdžić, potpredsednik / Vice-President
Lidija Krivokapić Dokmanović (Beograd)
Deana Medic (Novi Sad)
Ana Vidović (Beograd)
Jovan Matijašević (Novi Sad)
Mirjana Gajić Veljić (Beograd)
Dragana Srebro (Beograd)
Dragana Ivanović (Beograd)
Lidija Šenerović (Beograd)
Katarina Rajković (Kruševac)
Milena Branković (Užice)
Snežana Delić (Sombor)
Suzana Nestorović Laban (Beograd)
Aleksa Janović (Beograd)
Zorica Vasiljević (Beograd)

Počasni naučni odbor / Honorary Scientific Committee

Srđan Verbić (Beograd)
Zlatibor Lončar (Beograd)
Nebojša Lalić (Beograd)
Berislav Vekić (Beograd)
Milica Čolović (Beograd)
Marija Mostarica Stojković (Beograd)
Vera Popović Brkić (Beograd)
Milica Ranković Janevski (Beograd)
Ljiljana Medenica (Beograd)

Suorganizatori / Co-organisers

Evropska konfederacija medicinskih mikologa
European Confederation of Medical Mycology
Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja
Republike Srbije
Ministry of Education, Science and Technological Development of Republic of Serbia
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije
Ministry of Health of Republic of Serbia
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Faculty of Medicine, University of Belgrade

Naučni odbor / Scientific Committee

Dragana Janić, predsednik / President
Suzana Otašević Tasić, potpredsednik / Vice-President
Sandra Šipetić Grujičić, potpredsednik / Vice-President
Ivanka Savić (Novi Sad)
Zoran Rakočević (Beograd)
Milena Kataranovski (Beograd)
Aleksandar Savić (Novi Sad)
Vesna Tomić Spirić (Beograd)
Aleksandar Jurišić (Beograd)
Dragan Milovanović (Kragujevac)
Miloš Kuzmanović (Beograd)
Dragana Vujić (Beograd)
Aleksandra Ilić Dudvarski (Beograd)
Jasmina Nikodinović Runić (Beograd)

Međunarodni naučni odbor/International Committee

Oliver Cornely, Keln (Germany)
David Denning, Manchester (United Kingdom)
Lena Klingspor, Stockholm (Sweden)
Cornelia Lass-Flörl, Innsbruck (Austria)
Emmanuel Roilides, Thessaloniki (Greece)
Alexey Sergeev, Moscow (Russia)
Anna Maria Tortorano, Milan (Italy)
Desa Lilić, Newcastle (United Kingdom)
Mario Abinun, Newcastle (United Kingdom)
Dejan Bokonjić, Sarajevo (Bosnia-Herzegovina)
Damir Nemet, Zagreb (Croatia)
Miha Skvarc, Ljubljana (Slovenia)

Sekretarijat Simpozijuma: CONGREXPO d.o.o. / **Symposium Secretariat:** CONGREXPO d.o.o.

Svetozara Markovića 81/5, 11000 Beograd

T/F: +381-11-2644312

E: office@congrexpo.co.rs

Petak, 26. februar 2016.

13:00	Registracija
14:00-17:00	<i>On-line edukacija</i>

PERSONALIZOVANA MIKOLOGIJA I INOVACIJE

Moderatori: Dejan Škorić, Katarina Rajković, Valentina Arsić Arsenijević

17:00-17:30	Vladan Rajić, Slovenija PROFILAKSA INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA KOD PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA – DA LI POSTOJE JEDINSTVENI VODIČI?
17:30-17:50	Dejan Škorić, RS RINOCEREBRALNA ZIGOMIKOZA DETETA SA AKUTNOM LIMFOBLASTNOM LEUKEMIJOM
17:50-18:00	Nataša Čolović, RS MUKORMIKOZA PARANAZALNIH SINUSA PACIJENTA SA AKUTNOM MIJELOIDNOM LEUKEMIJOM
18:00-18:10	Goran Ristić, RS KRIPTOKOKNI MENINGITIS KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM
18:10-18:20	Goran Milošević, RS KARAKTERISTIKE INVAZIVNE ASPERGILOZE PLUĆA KOD DECE OBOLELE OD MALIGNIH BOLESTI
18:20-18:30	Jelena Kovačević, RS INFEKCIJA PARANAZALNIH ŠUPLJINA IZAZVANA GLJIVOM IZ RODA <i>CLADOSPORIUM</i> KOD BOLESNIKA OBOLELOG OD AKUTNE MONOCITNE LEUKEMIJE
18:30-18:40	Marija Elez, RS PRIKAZ BOLESNIKA SA INVAZIVNOM ASPERGILOZOM LEČENOG ALOGENOM TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE
18:40-18:50	Polina Pavićević, RS CT DIJAGNOSTIKA INVAZIVNE ASPERGILOZE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI
18:50-19:00	Aleksandar Jurišić, RS VULVOVAGINALNA KANDIDIJAZA U TRUDNOĆI: RIZIK ZA PREVREMENO ROĐENU DECU
19:00-19:10	Katarina Rajković, RS INOVACIJE U MEDICINSKOJ MIKOLOGIJI - PRIMENA MATEMATIČKIH MODELA I NOVE MOGUĆNOSTI METODA VIZUELIZACIJE
19:10	Otvaranje Simpozijuma; Koktel

POSTER SESIJA

P-01	DERMATOFITOZE U ZAPADNOBAČKOM OKRUGU U 2015. GODINI Snežana Delić, T. Đurović, M. Ogrizović, V. Mašulović, T. Tepšić, I. Popović
P-02	DERMATITISI U INTERTRIGINOZNIM REGIJAMA I KANDIDIJAZA Isidora Sbutega
P-03	ANTIFUNGALNA AKTIVNOST ETARSKIH ULJA MEDITERANSKIH BILJAKA PREMA <i>CANDIDA ALBICANS</i> Maja Vukašinović Sekulić, M. Rakin, M. Bulatović, T. Krunic
P-04	KANDIDIJAZA MOKRAĆNE BEŠIKE Dragan Crnomarković
P-05	METODE MIKROBIOLOŠKOG UZORKOVANJA KOD PACIJENTA SA PROTEZNIIM STOMATITISOM Mirjana Perić, R. Živković, M. Radunović, D. Pavlica, A. Pucar, V. Arsić Arsenijević
P-06	ASPERGILOM PLUĆA KOD ADOLESCENTA SA AKTINOMIKOZOM Milan Rodić, P. Minić, A. Sovtić, N. Stojnić, Z. Vasiljević, S. Đuričić, M. Stajević, I. Šehić
P-07	JEDNOGODIŠNJE PRAĆENJE <i>CANDIDA</i> U HEMOKULTURAMA PACIJENATA HOSPITALIZOVANIH NA TERCIJERNOM NIVOU U NIŠU - KARAKTERIZACIJA IZOLATA Nikola Stojanović, P. Stojanović, Z. Stojanović-Radić, V. Arsić Arsenijević, S. Otašević, P. Randjelović, N. S. Radulović
P-08	DOKAZANA INVAZIVNA ASPERGILOZA PLUĆA KOD DETETA OBOLELOG OD <i>EWING</i> SARKOMA Marija Pudrlja Slović, Z. Bekić, L. Paripović, S. Rsovac, S. Dacić, V. Arsić Arsenijević
P-09	INCIDENCIJA INVAZIVNE KANDIDIJAZE NA ODELJENJU NEONATALNE INTENZIVNE NEGE INSTITUTA ZA NEONATOLOGIJU U BEOGRADU (2010-2015) Iris Pejčić, G. Antonić, S. Miljenović, M. Ranković Janevski, D. Ivanović, V. Arsić Arsenijević
P-10	NALAZ RANIH LABORATORIJSKIH BIOMARKERA GLJIVA GALAKATOMANANA I MANANA KOD PACIJENATA UNIVERZITETSKE DEČJE KLINIKE BEOGRAD (2008-2015) Goran Milošević, J. Kovačević, J. Lazić, P. Rodić, L. Dokmanović, N. Krstovski, A. Trajković, D. Janić, V. Arsić Arsenijević
P-11	ISPITIVANJE OSETLJIVOSTI GLJIVA RODA <i>CANDIDA</i> IZOLOVANIH IZ KRVI NEONATUSA, ONKOLOŠKIH I PACIJENATA SA MOŽDANIM UDAROM Slavica Dacić, Lj. Pavlović, D. Ivanović, Z. Zrnić
P-12	POVOLJAN ISHOD HEPATOSPLENIČNE KANDIDIJAZE KOD PACIJENTA SA AKUTNOM LEUKEMIJOM Nataša Čolović, V. Arsić Arsenijević, N. Suvajdžić, I. Đunić, D. Tomin
P-13	EVALUACIJA METODA INDUKCIJE SEKRETA ZA UZORKOVANJE GLJIVA IZ SINUSA Valentina Arsić Arsenijević, A. Barać, M. Pekmezović, Z. Rakočević, V. Tomić Spirić

Subota, 27. februar 2016.

EPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA

Moderatori: Dragana Janić, Miloš Kuzmanović

8:30-9:00	Georgios Petrikkos, Cyprus MUKORMIKOZA - EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE
9:00-9:20	Branislava Milenković, RS KADA POSUMNJATI NA GLJIVIČNU INFEKCIJU PLUĆA?
9:20-9:40	Nada Suvajdžić Vuković, RS AKUTNA INVAZIVNA ASPERGILOZA KOD HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA: FAKTORI RIZIKA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE
9:40-10:00	Dragana Stamatović, RS INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE KOD BOLESNIKA LEČENIH ALOGENOM TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE: RIZICI I EPIDEMIOLOGIJA
10:00-10:20	Jovan Matijašević, RS PROBLEM INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE NEGE
10:20-10:40	Pauza za kafu
NOVINE I ISKUSTVA U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA <i>Moderatori: Nada Suvajdžić Vuković, Dragana Stamatović</i>	
10:40-11:10	Miha Skvarč, Slovenija DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ DOKAZIVANJA (1→3)-β-D-GLUKANA I REAL TIME PCR DIJAGNOSTIKE PNEUMOCYSTIS JIROVECII PNEUMONIJE (PCP) KOD NON-HIV IMUNOKOMPROMITOVANIH PACIJENATA
11:10-11:30	Ruža Stević, RS RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA MIKOZA RESPIRATORNOG TRAKTA
11:30-11:50	Dragan Subotić, RS HIRURŠKO LEČENJE ASPERGILOZE PLUĆA
11:50-12:10	Predrag Stojanović, RS INVAZIVNA KANDIDIJAZA U JEDINICAMA INVAZIVNE NEGE U SRBIJI
12:10-12:30	Vesna Mijljević, RS EPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNE KANDIDIJAZE KOD PACIJENATA SA AKUTNOM LEUKEMIJOM HOSPITALIZOVANIH U KLINICI ZA HEMATOLOGIJU, KLINIČKOG CENTRA SRBIJE
12:30-12:50	Vesna Begović Kuprešanin, RS ASPERGILOZA - OBAVEZAN PRATILAC IMUNODEFICIJENCIJE? ISKUSTVA KLINIKE ZA INFektivNE I TROPSKE BOLESTI, VMA
12:50-13:40	Ručak; Poster sesija

POVRŠNE GLJIVIČNE INFEKCIJE

Moderatori: Suzana Otašević, Srđan Pešić

13:40-14:00	Ivana Binić, RS TINEA INCOGNITO - DIJAGNOSTIČKI IZAZOV
14:00-14:15	Suzana Otašević, RS CANDIDA-ONIHOMIKOZE: MIKROBIOLOŠKI I EPIDEMIOLOŠKI ASPEKT
14:15-14:30	Srđan Pešić, RS TERAPIJA ONIHOMIKOZA: KOJI LEK, KOJA DOZA, KOLIKO DUGO?
14:30-14:40	Danica Milobratović, RS IZOLACIJA, IDENTIFIKACIJA I KVANTITIRANJE GLJIVA RODA <i>MALASSEZIA</i> KOD PACIJENATA SA SEBOROIČNIM DERMATITISOM I PARKINSONIZMOM

ISKUSTVA U DIJAGNOZI I TERAPIJI INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA U PEDIJATRIJI*Moderatori: Predrag Minić, Lidija Krivokapić Dokmanović*

14:40-15:00	Kata Martinova, Republika Makedonija INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE NA ODELJENJU HEMATOLOGIJE I ONKOLOGIJE UNIVERZITETSKE DEČJE KLINIKE U SKOPLJU, R. MAKEDONIJA
15:00-15:20	Jelica Samardžić Predojević, Republika Srpska INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE NA ODELJENJU PEDIJATRIJSKE HEMATO-ONKOLOGIJE U BANJA LUCI - PETOGODIŠNJE ISKUSTVO
15:20-15:40	Miloš Kuzmanović, RS DOKAZANE INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE KOD DECE – ISKUSTVA JEDNE SLUŽBE
15:40-16:00	Jovanka Kolarović, RS PLESNI RODA <i>FUSARIUM</i> – PETOGODIŠNJE ISKUSTVO NAŠEG CENTRA U DIJAGNOSTIKOVANJU I LEČENJU INFEKCIJE KOD HEMATOLOŠKIH I ONKOLOŠKIH PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA
16:00-16:20	Pauza za kafu

DILEME U IMUNOLOGIJI I KLINIČKOJ MIKOLOGIJI DA LI ZNAMO KAKO SE BRANIMO?*Moderatori: Milena Kataranovski, Jovanka Kolarević*

16:20-16:40	Milena Kataranovski, RS IMUNSKI ASPEKTI ODBRANE DOMAĆINA PROTIV <i>ASPERGILLUS FUMIGATUS</i> : UVID IZ ANIMALNIH EKSPERIMENTALNIH MODELA PLUĆNE ASPERGILOZE
16:40-17:00	Predrag Minić, RS ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA - GLJIVE, KOMENSALI ILI PATOGENI?
17:00-17:20	Lidija Krivokapić Dokmanović, RS KLINIČKI ZNAČAJ NALAZA GALAKTOMANANA U BRONHOALVEOLARNOM LAVATU KOD RIZIČNIH GRUPA HEMATO-ONKOLOŠKIH PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA
17:20-17:40	Valentina Arsić Arsenijević, RS KAKO IZABRATI ODGOVARAJUĆI MIKOLOŠKI DIJAGNOSTIČKI TEST?
17:40-18:00	Dragana Janić, RS KAKO IZABRATI ODGOVARAJUĆI ANTIMIKOTIK?
18:00	TIMM 8, Trends in Medical Mycology 8, Beograd, 6-9 oktobar 2017
18:10	Zatvaranje Simpozijuma; Evaluacija; Podela sertifikata



TIMM
Trends in Medical Mycology

8th Trends in Medical Mycology
6-9 October 2017
Congress Center Sava & Hotel Crowne Plaza, Belgrade, Serbia

Friday, 26. February 2016.

13:00	Registration
14:00-17:00	On-line education

PERSONALISED MYCOLOGY AND INNOVATIONS

Moderators: Dejan Škorić, Katarina Rajković, Valentina Arsić Arsenijević

17:00-17:30	Vladan Rajić, Slovenija INVASIVE FUNGAL INFECTION PROPHYLAXIS IN PEDIATRIC PATIENTS – DO WE HAVE A CLEAR AND UNIQUE GUIDELINE?
17:30-17:50	Dejan Škorić, RS RHINOCEREBRAL ZYGOMYCOSIS IN CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
17:50-18:00	Nataša Čolović, RS MUCORMYCOSIS OF PARANASAL SINUSES IN PATIENTS WITH ACUTE MIELOIDE LEUKEMIA
18:00-18:10	Goran Ristić, RS <i>CRYPTOCOCCUS</i> MENINGITIS IN PATIENT WITH SISTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
18:10-18:20	Goran Milošević, RS CHARACTERISTICS OF INVASIVE LUNG <i>ASPERGILLOSIS</i> IN CHILD WITH MALIGNANCY
18:20-18:30	Jelena Kovačević, RS FUNGAL INFECTION OF PARANASAL SINUSIS CAUSED WITH <i>CLADOSPORIUM</i> SP IN PATIENT WITH ACUTE MONOCYTE LEUKEMIA
18:30-18:40	Marija Elez, RS PRESENTATION OF PATIENT WITH INVASIVE <i>ASPERGILLOSIS</i> UNDER TREATMENT WITH ALOGENIC HEMATHOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION
18:40-18:50	Polina Pavićević, RS CT DIAGNOSIS OF INVASIVE <i>ASPERGILLOSIS</i> IN PEDIATRIC PATIENTS
18:50-19:00	Aleksandar Jurišić, RS VULVOVAGINAL <i>CANDIDIASIS</i> COMPLICATION OF PREGNANT WOMEN AND RISK FOR PRE-MATURE BABIES
19:00-19:10	Katarina Rajković, RS INNOVATIONS IN MEDICAL MYCOLOGY - APPLICATION OF MATHEMATICAL MODELING AND NEW METHODS OF VISUALISATION
19:10	Symposium opening ceremony, Coctail

POSTER SESSION

P-01	DERMATOPHYTOSES IN THE AREA OF WESTERN BAČKA IN 2015 Snežana Delić, T. Đurović, M. Ogrizović, V. Mašulović, T. Tepšić, I. Popović
P-02	CANDIDA DERMATITIS OF INTERTRIGINOUS REGIONS Isidora Sbutega
P-03	ANTIFUNGAL ACTIVITY OF ETHERIC OILS FROM MEDITERRANEAN PLANTS AGAINST CANDIDA ALBICANS Maja Vukašinović Sekulić, M. Rakin, M. Bulatović, T. Krunić
P-04	CANDIDIASIS OF THE BLADDER Dragan Crnomarković
P-05	MICROBIOLOGICAL SAMPLING METHODS IN PATIENTS WITH PROSTHETIC STOMATITIS Mirjana Perić, R. Živković, M. Radunović, D. Pavlica, A. Pucar, V. Arsić Arsenijević
P-06	LUNG ASPERGILLOSIS IN ADOLESCENT CHILDREN WITH ACTINOMYCOSIS Milan Rodić, P. Minić, A. Sovtić, N. Stojnić, Z. Vasiljević, S. Đuričić, M. Stajević, I. Šehić
P-07	ONE-YEAR SURVEILLANCE OF CANDIDA BLOODSTREAM INFECTIONS IN NIŠ (SERBIA) TERTIARY CARE HOSPITALS AND CHARACTERIZATION OF ISOLATES Nikola Stojanović, P. Stojanović, Z. Stojanović-Radić, V. Arsić Arsenijević, S. Otašević, P. Randjelović, N. S. Radulović
P-08	PROVEN LUNG ASPERGILLOSIS IN CHILDREN WITH EWING SARCOMA Marija Pudrlja Slović, Z. Bekić, L. Paripović, S. Rsovac, S. Dacić, V. Arsić Arsenijević
P-09	INCIDENCE OF INVASIVE CANDIDIASIS IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OF THE INSTITUTE OF NEONATOLOGY IN BELGRADE (2010-2015) Iris Pejčić, G. Antonić, S. Miljenović, M. Ranković Janevski, D. Ivanović, V. Arsić Arsenijević
P-10	GALACATOMANNAN AND MANNAN AS EARLY FUNGAL BIOMARKERS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL IN BELGRADE (2008-2015) Goran Milošević, J. Kovačević, J. Lazić, P. Rodić, L. Dokmanović, N. Krstovski, A. Trajković, D. Janić, V. Arsić Arsenijević
P-11	CANDIDAEMIA AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY TESTING IN NEONATES, CANCER AND STROKE PATIENTS Slavica Dacić, Lj. Pavlović, D. Ivanović, Z. Zrnić
P-12	FAVOURABLE OUTCOME OF HEPATOSPLENIC CANDIDIASIS IN A PATIENT WITH ACUTE LEUKAEMIA Nataša Čolović, V. Arsić Arsenijević, N. Suvajdžić, I. Đunić, D. Tomin
P-13	EVALUATION OF SAMPLING ASSAYS FOR INDUCTION OF SINONASAL SECRETIONS AND FOR THE FUNGI RECOVERY FROM THE SINUSES Valentina Arsić Arsenijević, A. Barać, M. Pekmezović, Z. Rakočević, V. Tomić Spirić

Saturday, 27. February 2016.

EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

Moderators: Dragana Janić, Miloš Kuzmanović

8:30-9:00	Georgios Petrikkos, Cyprus EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL PRESENTATION OF MUCORMYCOSIS
9:00-9:20	Branislava Milenković, RS WHEN TO SUSPECT LUNG FUNGAL INFECTIONS?
9:20-9:40	Nada Suvajdžić Vuković, RS ACUTE INVASIVE <i>ASPERGILLOSIS</i> IN HEMATOLOGICAL PATIENTS: RISK FACTORS AND CLINICAL PRESENTATIONS
9:40-10:00	Dragana Stamatović, RS INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS TREATED WITH ALOGENIC HEMATHOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: RISKS FACTORS AND EPIDEMIOLOGY
10:00-10:20	Jovan Matijašević, RS INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNITS
10:20-10:40	<i>Coffee break</i>

NEW APPROACH AND EXPERIENCES IN DIAGNOSIS AND THERAPY OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

Moderators: Nada Suvajdžić Vuković, Dragana Stamatović

10:40-11:10	Miha Skvarč, Slovenija DIAGNOSTIC VALUE OF (1→3)- β -D-GLUCAN GUIDED REAL TIME PCR DIAGNOSTICS OF <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> PNEUMONIA (PCP) FOR NON-HIV IMMUNE-COMPROMISED PATIENTS
11:10-11:30	Ruža Stević, RS RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF RESPIRATORY MYCOSIS
11:30-11:50	Dragan Subotić, RS SURGICAL TREATMENT OF LUNG <i>ASPERGILLOSIS</i>
11:50-12:10	Predrag Stojanović, RS INVASIVE <i>CANDIDIASIS</i> IN INTENSIVE CARE UNITS IN SERBIA
12:10-12:30	Vesna Mijljević, RS EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE <i>CANDIDA</i> INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA HOSPITALIZED AT THE CLINIC OF HAEMATOLOGY, CLINICAL CENTER OF SERBIA, RS
12:30-12:50	Vesna Begović Kuprešanin, RS IS <i>ASPERGILLOSIS</i> ALWAYS PRESENT IN IMMUNODEFICIENCY? EXPERIENCES OF CLINIC FOR INFECTIVE AND TROPICAL DISEASES, MILITARY MEDICAL ACADEMY
12:50-13:40	Launch; Posters

SUPERFICIAL FUNGAL INFECTIONS

Moderators: Suzana Otašević, Srđan Pešić

13:40-14:00	Ivana Binić, RS <i>TINEA INCOGNITO</i> - DIAGNOSTIC CHALLENGE
14:00-14:15	Suzana Otašević, RS <i>CANDIDA</i> -ONIHOMYCOSIS: MICROBIOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECT
14:15-14:30	Srđan Pešić, RS THERAPY OF ONIHOMYCOSIS: WHICH DRUG AND DOSE, FOR HOW LONG?
14:30-14:40	Danica Milobratović, RS ISOLATION, IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION OF <i>MALASSEZIA</i> YEASTS IN PATIENTS WITH SEBORRHEIC DERMATITIS AND PARKINSON'S DISEASE

DIAGNOSIS AND THERAPY OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS

Moderators: Predrag Minić, Lidija Krivokapić Dokmanović

14:40-15:00	Kata Martinova, Republika Makedonija INVASIVE FUNGAL INFECTIONS AT THE DEPARTMENT OF HAEMATOLOGY AND ONCOLOGY, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL IN SKOPJE, R. MACEDONIA
15:00-15:20	Jelica Samardžić Predojević, Republika Srpska INVASIVE FUNGAL INFECTIONS AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC HAEMATHOLOGY AND ONCOLOGY IN BANJA LUKA: FIVE-YEAR EXPERIENCE
15:20-15:40	Miloš Kuzmanović, RS PROVEN INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS – EXPERIENCES OF OUR CENTER
15:40-16:00	Jovanka Kolarović, RS MOLDS OF GENUS <i>FUSARIUM</i> – FIVE YEAR EXPERIENCE OF OUR CENTER IN DIAGNOSIS AND THERAPY IN PEDIATRIC ONCOLOGICAL PATIENTS
16:00-16:20	Coffee break

DILEMMAS IN IMMUNOLOGY AND CLINICAL MYCOLOGY; HOW WE PROTECT OURSELF?

Moderators: Milena Kataranovski, Jovanka Kolarević

16:20-16:40	Milena Kataranovski, RS IMMUNE ASPECTS OF HOST DEFENCE AGAINST <i>ASPERGILLUS FUMIGATUS</i> : WHAT HAVE WE LEARNED FROM LUNG <i>ASPERGILLOSIS</i> IN ANIMAL MODELS
16:40-17:00	Predrag Minić, RS ALERGIC BRONCHOPULMONAL <i>ASPERGILLOSIS</i> ; FUNGI - COMENSALS OR PATHOGENS?
17:00-17:20	Lidija Krivokapić Dokmanović, RS CLINICAL IMPORTANCE OF GALAKTOMANNAN DETECTION IN BRONCHOALVEOLAR LAVAT IN HIGH RISK HAEMATOONCOLOGICAL PEDIATRIC PATIENTS
17:20-17:40	Valentina Arsić Arsenijević, RS HOW TO CHOOSE APPROPRIATE MYCOLOGICAL DIAGNOSTIC TESTS?
17:40-18:00	Dragana Janić, RS HOW TO CHOOSE APPROPRIATE ANTIFUNGALS?
18:00	TIMM 8, Trends in medical micology, Belgrade, 6-9 Oktober 2017;
18:10	Closing ceremony and Symposium evaluation



TIMM
Trends in Medical Mycology

8th Trends in Medical Mycology
6-9 October 2017
Congress Center Sava & Hotel Crowne Plaza, Belgrade, Serbia

INVASIVE FUNGAL INFECTION PROPHYLAXIS IN PEDIATRIC PATIENTS – DO WE HAVE A CLEAR AND UNIQUE GUIDELINE?

Vladan Rajić

University Medical Centre Ljubljana - Division of Paediatrics, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ljubljana, Slovenija

E-mail: vladan.rajic@kclj.si

Invasive fungal infections (IFI) are important cause of morbidity and mortality in immunocompromised pediatric patients especially oncology patients and those treated with allogenic haemopoietic stem cell transplantation (HSCT). In compare to adults pediatric patients are similarly susceptible to IFIs but there are some relevant pediatric patients' specificities: the biology, treatment and outcome of the underlying oncology disease, rare occurrence of comorbidities, the epidemiology of IFIs, performance and usefulness of diagnostic methods, pharmacology and dosing of systemic antifungal drugs, the number of systemic antifungal drugs officially approved for use in pediatric patients, etc. The main risk factors for IFIs in pediatric patients are: persistent severe neutropenia (absolute neutrophil count $\leq 500/\text{mm}^3$ for at least 5 days), the use of corticosteroids (e.g. prednisone at dose $\geq 0,3$ mg/kg per day), presence of the central venous catheters, mucosal tissue damage, acute myeloid or high-risk acute lymphoblastic leukemia, relapsed leukemia and allogenic HSCT (with or w/o graft versus host disease). The most usual causes of IFIs are *Candida* (albicans and non-albicans) and *Aspergillus* species with variable distribution in different patients' series, institutions and countries. The invasive candidosis is most often present as catheter-associated candidemia. *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* are the most common isolated. Invasive aspergillosis present mainly as pulmonary aspergillosis. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Aspergillus terreus* are the most common isolated. The diagnosis of IFIs continues to be difficult to establish, because

they do not manifest with specific clinical or radiographic signs and symptoms, blood cultures are rarely positive, imaging patterns in children may differ from those in adults and the microbiological detection methods do not have 100% sensitivity. Early recognition and prompt antifungal treatment are key to the control of IFIs. The Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4) has established guidelines for diagnosis, prevention and treatment of IFIs in pediatric patients. However, in practice, the diagnosis of IFI is often difficult because of the lack of specific symptoms and the invasiveness of standard diagnostic tests. Major advances in the early detection of IFIs have been made by the development of non-culture, biomarker assays for fungal antigens or nucleic acids and by high-resolution chest CT imaging. Significant attention has been focused on developing non-invasive diagnostic tests - biomarkers such as galactomannan, mannan and β -D-glucan. The role of the polymerase chain reaction in diagnose of invasive aspergillosis in pediatric patients is not clear. Despite continued development, molecular methods are under assessment for inclusion as diagnostic methods. Primary antifungal prophylaxis might be indicated in pediatric patients who are at high risk for developing IFIs (the incidence of IFIs of $>10\%$ is usually regarded as high risk). The local epidemiology is an important additional factor to be considered when designing an appropriate institutional prophylaxis strategy.

RHINOCEREBRAL ZYGOMYCOSIS IN CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Dejan Škorić^{1,2}, J Kovačević², G Milošević¹

¹Univerzitetaska dečja klinika i ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: dejan.skoric@udk.bg.ac.rs

Purpose/Objective: Mucormycosis is rare fungal disease, affecting immunocompromised patients. Rhinocerebral mucormycosis is most common form and has very high mortality rate. Here, we present case of rhinocerebral mucormycosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patient (ALL).

Case presentation: A 2.5-year-old girl diagnosed with ALL presented with febrile neutropenia for the third time during induction phase. First and second line antibiotics were introduced without success. Dark discoloration of hard palate and periorbital edema were noted. Caspofungin was administered due to suspicion of aspergillosis (positive serum galactomannan assay). Due to aggravation of general condition, patient was transferred to PICU. Two days later, dark discoloration of skin was noted at the base of nose. Endocranial CT revealed hyperdense fluid in paranasal sinuses and in nasal cavity. Endoscopic examination of nasal cavity revealed perforation of nasal septum and necrosis of maxillary and ethmoidal sinuses. On 9th day of infection colloid dispersion of amphotericin B was introduced to therapy due

to suspicion of mucormycosis. Tissue samples that were taken for histopathology and cultures confirmed diagnosis. Progression of local findings and deterioration of general condition continued and lead to respiratory failure. Local surgical intervention was considered but was not performed due to progression of process on cerebral parenchyma as seen on MRI. Patient developed pulmonary hemorrhage and ARDS which lead to fatal outcome on 17th day of infection.

Late recognition, aggressiveness of infection and inability to perform radical surgical debridement have led to fatal outcome. This was the first case of mucormycosis at our institution.

Conclusions: Rhinocerebral mucormycosis is rare, rapidly progressing disease with high mortality rate. Early diagnosis, resolution of predisposing factors, aggressive surgical intervention and timely use of adequate antifungal agents are cornerstones of successful treatment. Nevertheless, mortality is still high and further efforts must be made to improve outcome of mucormycosis.

MUCORMYCOSIS OF THE PARANASAL SINUSES IN A PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Nataša Čolović^{1,2}, Arsić Arsenijević³, Barać A³, Suvajdžić N^{1,2}, Tomin D^{1,2}

¹Clinic for Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ³Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

E-mail: natasacolovic73@gmail.com

Introduction: Invasive fungal infection (IFI) is among the leading causes for morbidity,

mortality and economic burden for patients with acute leukemia after induction of che-

motherapy. In the past few decades, the incidence of IFI has increased dramatically. Its management has been further complicated by the increasing frequency of infection by non-*Aspergillus* molds (e.g. Mucorales). Neutropenic patients are at a high risk of developing a invasive mucormycosis with fulminant course and high mortality rate (35-100%).

Case report: We are presenting the case of 72-year-old male with an acute monoblastic leukemia. Patient was treated during 5 days with Hydroxycarbamide 2x500mg/day followed by Cytarabine 2x20mg/sc next 10 days. He developed febrile neutropenia, headache and edema of the right orbital region of the face. Computerized tomography of the sinuses revealed shadow in sinuses with thickening of mucosa of right paranasal sinuses. Lavate and aspirate from the sinuses revealed *Rhizopus oryzae*. Mucormycoses

was successfully treated with *Amphotericin B* (5mg/kg/day) followed by ketoconazole (400mg/day). Two months later patient died from primary disease.

Conclusion: In patients with acute leukemia who developed aplasia, febrile neutropenia and pain in paranasal sinuses, fungal infection should be taken into consideration. New and non-invasive methods for taking samples from sinuses should be standardized in aim to make early and accurate diagnosis of mucormycoses with source in paranasal sinuses and to start early treatment by proper antifungal drug. Clear communication between physician and mycologist is critical to ensure proper and timely sampling of lavate and aspirate from sinuses and correct specimen processing when mucormycosis is suspected clinically.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

KRIPTOKOKNI MENIGITIS KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Goran Ristić¹, Stajić N^{2,4}, Pašić S^{3,4}, Kravljanac R^{3,4}, Bogdanović R^{2,4}

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Služba imunologije¹, Služba nefrologije², Služba neurologije³, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu⁴

E-mail: goranristich@hotmail.com

Uvod: Kriptokokni meningitis (KM) je retka, ali često kasno prepoznata infekcija sa visokom stopom smrtnosti kod sekundarno imunokompromitovanih bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL). KM je veliki dijagnostički izazov i za najiskusnije kliničare obzirom da su manifestacije bolesti nespecifične, a često pogrešno dijagnostikovane kao relaps kod SEL bolesnika.

Prikaz slučaja: Utvrditi faktore rizika, prezentaciju, komplikacije i terapijske opcije retrospektivnim uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika sa SEL lečenog od KM. Prikazuje se devetnaestogodišnji mladić

koji je dijagnostikovao SEL sa lupus nefritisom u 13. godini života. Započeta je agresivna imunosupresivna terapija prema Euro-lupus nefritis protokolu, kojom je bolest inicijalno uvedena u remisiju. Tokom naredne četiri godine bolesnik je imao još dva relapsa SEL. Za vreme drugog relapsa, a nakon početne terapije sa tri "pulsne" doze metilprednizolona i šest doza venskog ciklofosfamida, bolesnik počinje da se žali na intenzivne glavobolje i dvoslike. Pregledom cerebrospinalne tečnosti utvrđena je izrazita hipoglikorahija, diskretna proteinorahija i pleocitoza. Magnetna rezonanca endokra-

nijuma ukazivala je na postojanje multiplih kortikalnih i subkortikalnih lezija bazalnih ganglija i korpusa kalozuma sa ventrikulomegalijom. Prilikom mikrobiološke analize likvora (pregled direktnog preparata i kulti-vacija), izolovan je *Cryptococcus neoformans*. Sprovedena je dvojna, četvoronedeljna antigljivična terapija vorikonazolom i lipozomalnim amfotericinom, a zatim nastavljena parenteralnim, potom oralnim flukonazolom. I pored primenjene terapije i smanjene imunosupresivne terapije bolesnik je imao,

nakon četiri meseca, još jednu epizodu KM, te je ista terapije ponovljena. Kontrolne kulture, nakon drugog ciklusa terapije, su ostale sterilne. Bolesnik nije više imao relapse SEL ni infekcije, u daljem dvogodišnjem praćenju.

Zaključak: Blagovremena klinička sumnja i pravilna mikološka dijagnoza, koja omogućava rano započinjanje antigljivične terapije, su od ključnog prognostičkog značaja, posebno kod visokorizičnih sekundarno imunokompromitovanih bolesnika sa rizikom za KM.

KARAKTERISTIKE INVAZIVNE ASPERGILOZE PLUĆA KOD DECE OBOLELE OD MALIGNIH BOLESTI

Goran Milošević¹, J Kovačević¹, J Lazić^{1,2}, P Rodić^{1,2}, L Dokmanović^{1,2}, N Krstovski^{1,2}, A Barać³, V Arsić Arsenijević³, D Janić^{1,2}

¹Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija, ³Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: goran.milosevic@udk.bg.ac.rs

Uvod: Invazivna plućna aspergiloza (IPA) je značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta kod imunokompromitovanih bolesnika obolelih od malignih bolesti, uprkos adekvatnoj primeni potentnih antimikotika. Rana dijagnoza i pravovremena terapija su ključni za pozitivan ishod lečenja. Praćenje ranih laboratorijskih biomarkera (galaktomanan/GM, anti *Aspergillus* IgM i IgG antitela/At) u serumu, bronhoalveolarnom lavatu (BAL) i/ili indukovanom sputumu u dva uzastopna uzorka doprinosi ranijem postavljanju dijagnoze. CT pluća predstavlja metodu izbora za dijagnostikovanje i praćenje efekta terapije IPA.

Cilj: Ispitati karakteristike IPA kod dece obolele od malignih bolesti.

Metod: Retrospektivna studija je sprovedena u Službi za hematologiju i onkologiju Univerzitetske dečje klinike u Beogradu u osmogodišnjem periodu (decembar 2007 - decembar 2015). Od 486 dece lečene od malignih bolesti u ovom periodu, u studiju

je uključeno 97 dece kod kojih je postojala sumnja na prisustvo invazivne gljivične infekcije (IGI) ili su se nalazili u grupi visokog rizika za razvoj IGI. Kod bolesnika uključenih u studiju posmatrana je 131 epizoda suspektne IGI, od čega 54 epizode suspektne IPA.

Rezultati: Sumnja na IPA je postavljena u 54 epizode (41%, 54/131). CT pregled pluća je obavljen u 41 epizodi (76%, 41/54), a pozitivan nalaz na CT-u koji ukazuje na IPA je bio prisutan u 20 epizoda (48,7%, 20/41). Serološke analize su rađene u svim epizodama, a u 25 je postojala pozitivnost GM u dva uzastopna uzorka (46%, 25/54). Uzorak BAL/indukovani sputum je uzet za pregled u 11 epizoda, a pozitivnost GM je postojala u pet epizoda (45,4%, 5/11). Terapija je započeta u 35 epizoda. U 20 epizoda (57%, 20/35) terapija je započeta na osnovu pozitivnog nalaza CT pluća, u 12 epizoda (34%, 12/35) na osnovu pozitivnog GM, u dve epizode (6%, 2/35) na osnovu kliničke slike i u jednoj epizodi na osnovu rizika za recidiv ranije lečene IPA

(2,9%, 1/35). Terapija je sprovedena primenom vorikonazola u 32 epizode (91%, 32/35), amfotericina B u dve epizode (6%, 2/35) i flukonazola u jednoj epizodi (3%, 1/35). Od 35 epizoda lečenja, 27 (77%, 27/35) je ispunilo kriterijume za verovatnu IGI, šest epizoda (17%, 6/35) je ispunilo kriterijume za moguću IGI a dve epizode (6%, 2/35) nisu ispunile kriterijume za dijagnozu IGI. Od 20 epizoda sa pozitivnim CT nalazom, udruženost sa pozitivnim GM iz seruma je postojala u 16 epizoda (80%, 16/20). Izlečenje je postignuto u 27 (77%, 27/35) epizoda, smrtnih ishoda uzrokovanih IPA nije bilo, dok je smrtni ishod zbog

progresije osnovne bolesti zabeležen kod 8 bolesnika (23%, 8/35).

Zaključak: Na osnovu rezultata našeg istraživanja, smatramo da je istovremena dijagnostika putem CT pregleda pluća i određivanja GM u serumu, BAL-u i/ili indukovanom sputumu značajno doprinela ranom postavljanju dijagnoze IPA i pravovremenom započinjanju odgovarajuće terapije. Ovaj pristup dijagnostici i lečenju IPA je pokazao dobre rezultate, obzirom da u osmogodišnjem periodu nije zabeležen nijedan smrtni ishod usled IPA.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

GLJIVIČNA INFEKCIJA PARANAZALNIH ŠUPLJINA IZAZVANA GLJIVOM IZ RODA *CLADOSPORIUM* KOD BOLESNIKA OBOLELOG OD AKUTNE MONOCITNE LEUKEMIJE

Jelena Kovačević¹, G Milošević¹, J Lazić^{1,2}, P Rodić^{1,2}, L Dokmanović^{1,2}, N Krstovski^{1,2}, A Barać³, V Arsić Arsenijević³, D Janić^{1,2}

¹Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija; ³Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: dr.jecak@gmail.com

Uvod: Imunokompromitovani bolesnici, naročito oni oboleli od malignih bolesti su pod povećanim rizikom za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija (IGI). Bolesnici oboleli od akutne mijeloidne leukemije (AML) spadaju u grupu visokog rizika za nastanak IGI. Najčešći prouzrokovatori IGI su gljive iz roda *Candida* i *Aspergillus*. Gljive iz roda *Cladosporium* su ubikvitarne i spadaju u jedne od najčešćih *indoor* i *outdoor* plesni. Većina vrsta gljiva roda *Cladosporium* su biljni patogeni, dok pojedine vrste mogu izazivati infekcije kod ljudi, najčešće infekcije kože, noktiju, kao i infekcije donjih i gornjih partija disajnih puteva. Prikazaćemo slučaj gljivičnog rinosinuzitisa (GRS) izazvanog gljivom roda *Cladosporium* kod bolesnika sa AML.

Prikaz bolesnika: Petogodišnja devojčica obolela od AML nakon trećeg ciklusa intenzivne hemioterapije razvija četvrtu epizodu

febrilne neutropenije, koja ne reaguje na empirijsku kombinaciju antibiotika, prve i druge linije. Na CT pregledu toraksa se registruje pojava plućnih infiltrata, što je u korelaciji sa pozitivnim vrednostima ranih laboratorijskih biomarkera koji ukazuju na prisustvo IGI (anti-*Aspergillus* IgM antitela/At), te se klasifikuje kao moguća IGI i pod sumnjom na invazivnu plućnu aspergilozu i u terapiju se uvodi vorikonazol. Nakon četvrtog ciklusa hemioterapije devojčica razvija petu epizodu febrilne neutropenije, koja ne reaguje na primenu empirijske kombinacije antibiotika. Uočava se pojava ptoze kapka desnog oka i masivnih periorbitalnih hematoma zbog čega je učinjen CT endokranijuma i paranasalnih šupljina na kome se detektuje mekotkivna formacija ekspanzivnog rasta u desnom maksilarnom sinusu i nosnim hodnicima sa desne strane,

kao i u desnoj sfenoidnoj šupljini. Urađen je aspirat i lavat maksilarnih sinusa i izolovane su dve vrste plesni. U ponovljenom uzorku dva puta uzastopno izolovana je gljiva *Cladosporium* te se u terapiju uvodi lipozomalna formulacija amfotericina B u trajanju od četiri nedelje. Kontrolni CT pregled ukazuje na regresiju promena u paranazalnim šupljinama.

Zaključak: Mikološki pregled aspirata i lavata paranazalnih šupljina koji se sprovodi u

Nacionalnoj referentnoj laboratoriji za uzročnike mikoza, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, je od velikog značaja za rano postavljanje dijagnoze GRS. Ovo je prvi slučaj GRS uzrokovan gljivom roda *Cladosporium* kako u našoj ustanovi, tako i u literaturi sa publikovanim slučajevima o sinuzitisima u pedijatrijskoj populaciji.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

PRIKAZ BOLESNIKA SA INVAZIVNOM ASPERGILOZOM LEČENOG ALOGENOM TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

Marija Elez, O. Tarabar, V. Begović Kuprešanin, S. Marjanović, B. Balint, A. Živanović Ivić, L. Atanasković, S. Mirosavljević, O. Tasić, B. Todorić Živanović, D. Tomić, Lj. Tukić, D. Stamatović

Vojnomedicinska Akademija, Beograd,

E-mail: drmarija.elez@gmail.com

Invazivne gljivične infekcije (IGI) značajno utiču na morbiditet i mortalitet posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (TMČH). Primena adekvatne antigljivične terapije uz oporavak zdrave hematopoeze može doprineti sanaciji ovih, vitalno ugrožavajućih infektivnih komplikacija.

Prikaz slučaja: Prikazujemo bolesnika, muškog pola, životne dobi od 20 godina, kod koga je tokom decembra 2009. na osnovu kompletnog hematološkog ispitivanja postavljena dijagnoza aplastične anemije vrlo teškog stepena. Bolest se inicijalno klinički manifestovala tegobama u sklopu anemijskog sindroma i infekcijom oblika obostrane bronhopneumonije. Dostupnim pretragama, uključujući karakterističnu morfologiju plućnih promena na MSCT pregledu grudnog koša i pozitivan *galactomannan* test, uz nemogućnost PH verifikacije zbog teške trombocitopenije, zaključeno je da se kod bolesnika najverovatnije radi o verovatnoj invazivnoj aspergilozi pluća. Počev od 05.01.2010. je započeto sa ciljanom antigljivičnom terapijom

Vorikonazolom. Imajući u vidu životnu dob i prirodu osnovne bolesti, a kako je pronađen potpuno podudaran porodični davaoc u HLA i ABO sistemu (rođena sestra), postavljena je indikacija za sprovođenje alogene TMČH. Kondicioni režim je bio prilagođen osnovnoj bolesti (kombinacija ciklofosfamida i Antitimocitnog globulina- zečjeg). TMČH je urađena 25.02.2010. sa izvorom matičnih ćelija hematopoeze iz koštane srži davaoca. U predtransplantacionom i posttransplantacionom periodu je primenjivana kombinovana antimikrobna terapija, uključujući i Vorikonazol. Prihvatanje alogenog kalema je mereno parametrima krvne slike: verifikovano od +20. dana preko broja neutrofila, odnosno od +25. dana preko broja trombocita, što je potvrđeno i pravovremenim analizama koštane srži. U cilju prevencije bolesti „kalem protiv domaćina“ (GvHD) primenjivana je kombinacija ciklosporina A i metotreksata (po „kratkim“ Seattle protokolu), a praćenjem nije zabeležen niti akutni, niti hronični GvHD. Kontrolni MSCT grudnog koša urađen

mesec dana posle TMČH je ukazao na potpunu regresiju inicijalnih promena u plućnom parenhimu. Imajući u vidu potrebu za dugotrajnom imunosupresijom, antigljivična terapija Vorikonazolom je sprovedena do +60. dana posle TMČH. Dobro opšte stanje sa kompletnom remisijom bolesti, odličnom

funkcijom kalema i odsustvom bilo kakvih infektivnih komplikacija se kod pacijenta u kontinuitetu održava sve vreme. Odgovarajuća terapija IGI zasnovana na ranom laboratorijskom nalazu biomarkera gljiva je od ključnog značaja za povoljan ishod infektivnih komplikacija pacijentat sa TMČH.

CT DIJAGNOSTIKA INVAZIVNE ASPERGILOZE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Polina Pavićević

Univerzitetska dečja klinika, Beograd

E-mail: pzmbov@yahoo.com

Primena hemioterapije u lečenju dece od malignih bolesti povećava rizik od infekcija donjih disajnih puteva, posebno fungalne etiologije. Deca obolela od leukemije, limfoma ili sa prolongiranom aplazijom koštane srži su izložena povećanom riziku razvijanja ovakve infekcije. Ova komplikacija značajno povećava stopu mortaliteta u pedijatrijskoj populaciji i teško se dijagnostikuje zbog nespecifičnih kliničkih ili radioloških promena. CT (kompjuterizovana tomografija) je neinvazivna dijagnostička procedura koja ima značajnu ulogu u evaluaciji dece sa oportunističkim fungal-

nim infekcijama. CT omogućava ranu dijagnozu invazivne fungalne infekcije i primena ovog dijagnostičkog modaliteta predstavlja imperativ kod ovih pacijenata jer rana dijagnoza i terapija plućne aspergiloze značajno povećava stopu preživljavanja. U radu autori ilustruju spektar tipičnih CT nalaza invazivne plućne aspergiloze u toku 10- godišnjeg perioda kod imunokompromitovane dece lečene u Univerzitetnoj Dečjoj Klinici. Prikazani su reprezentativni slučajevi koji demonstriraju kliničku primenu CT u evaluaciji i tretmanu dece sa invazivnom plućnom aspergilozom.

VULVOVAGINAL CANDIDIASIS COMPLICATIONS OF PREGNANT WOMEN AND RISK FOR NEWBORNS

Aleksandar Jurišić¹, Ž. Jurišić², D. Dinić³, V. Arsić Arsenijević⁴

¹University Of Belgrade Medical School, Ob/Gyn Hospital Narodni Front, Beograd, Srbija; ²OB/GYN Polyclinic Jurisic, Beograd, Srbija;

³Community Health Centre Zvezdara, Beograd, Srbija; ⁴Medical Mycology Reference Laboratory, University of Belgrade Medical School, Insititute of Microbiology and Immunology, Beograd, Srbija

Email: ajurismic@jurisicordinacija.rs

Problem Statement: The aim of this study was to determine frequency of different *Candida* species and their susceptibility profile among pregnant women.

Methods: During four-month period (February–May 2015), swabs samples of vaginal discharge were taken from 34 pregnant women. Mycological investigation was done in Na-

tional Reference Medical Mycology Laboratory. Vaginal swabs cultured on triple agar media containing: Sabouraud's dextrose agar (HiMedia, India), HiChrom Candida Differential agar (HiMedia, India) and Blood agar (Institute of Virology, Vaccines and Sera Torlak, Serbia). Isolates were identified by color of the colonies according to manufacturer's instructions. Antifungal susceptibility of the *Candida* isolates was determined by disk diffusion test against butoconazole (Richter Gedeon Nyrt., Hungary) and additionally against fluconazole, miconazole, clotrimazole and nystatin (all from Bio-Rad, France). Demographic and epidemiological data were collected. Descriptive statistics and Chi-square test were used to analyze the data.

Results: Vaginal swab cultures were taken from 34 pregnant women (mean age 31.94 ± 3.46 , range 24-38 years) that participated in the study, of which 11 (32.35%) swab cultures yielded *Candida* spp. and 1 (2.94%) yielded *Saccharomyces cerevisiae*. Among 12 (35.29%) isolates the species distribution was as follows: *C. albicans* (n=10/12, 83.33%), *C. tropicalis* (n=1/12, 8.33%), *S. cerevisiae*

(n=1/12, 8.33%). Majority of strains have been shown to be susceptible to butoconazole (10/12, 83.33%) and 2/12 (16.67%) being susceptible dose-dependent. For asoles other than butoconazole high rate of susceptible dose-dependent *C. albicans* were observed (7/12, 58.33%). All strains were susceptible to nystatin (12/12, 100%). Resistant strains were not detected. Based on epidemiological data, symptoms of vaginal discharge and risk factors associated with VVC were not statistically significant between *Candida*-positive and *Candida*-negative pregnant women due to small size of investigated group.

Conclusion: *C. albicans* was the most common cause of VVC in pregnant women and showed high susceptibility rate to azoles, especially to butoconazole. Surveillance of VVC and effective treatment is important to prevent rare but serious newborn infection, especially with *C. albicans*. Larger controlled study is required to determine the efficiency of butoconazole in non-*albicans* species and its usefulness in VVC therapy of pregnant women.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

INOVACIJE U MEDICINSKOJ MIKOLOGIJI – PRIMENA MATEMATIČKIH MODELA I METODA VIZUELIZACIJE

Katarina Rajković^{1,2}, M. Pekmezović³, A. Barać, V³. Arsić-Arsenijević³

¹Visoka tehničko-tehnološka škola strukovnih studija, Kruševaca; ²Farmaceutski fakultet, Univerzitet Bijeljina; ³Institut za mikologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

E-mail: Katar1970@gmail.com

Uvod: U savremenim istraživanjima je veoma značajna primena matematičkih modela za predviđanje bioloških procesa i vizuelizaciju efekata. Primena ovih modela u medicinskoj mikologiji je moguća u cilju dobijanja preciznih laboratorijskih podataka, optimizacije efekata i mogućnosti predviđanja bioloških efekata, posebno za praćenje redukcije gljiva ili njihovog razvoja.

Ciljevi: Primeniti matematičke modele i metode vizuelizacije za predikciju procesa i optimizacije efekata delovanja antifungalnih supstanci na spore *Aspergillus flavus* kao i dinamiku formiranja biofilma vrste *Aspergillus fumigates*.

Metode: U različitim vremenskim intervalima i pri različitim koncentracijama praćen je efekat individualnih antifungalnih supstanci i njihove smeše na *Aspergillus flavus* spore. Pro-

cenat redukovanih spora određene je mikrodilatacionom metodom. Dok je procesom inkubacije *Aspergillus fumigates* spora na 28 °C razvijen biofilm koji je fotografisan (Nikon kamerom 400x) u različitim vremenskim intervalima inkubacije.

Rezultati: Razvijena su dva matematička modela koji predviđanju i optimizuju delovanje smeše antifungalnih supstanci na spore gljiva u *in vitro* uslovima: (i) razvijen je model na osnovu metodologije odgovora površine (*response surface methodology* - RSM) koji predstavlja kolekciju statističkih i matematičkih tehnika i (ii) model veštačke neuronske mreže (*artificial neural network* - ANN) koji simulira rad ljudskog mozga u kombinaciji sa genetskim algoritmom (*genetic algorithm* - GA) i koristi se da prevazde moguća ograničenja veštačke inteligencije za optimizaciju procesa. Takođe je primenjen matematički logistički model iz koga je proizašao (i) model za predviđanje dinamike delovanja razli-

čitih antimikrobnih supstanci i (ii) model za predviđanje njihovog optimalnog sinergističkog efekta na spore gljiva u *in vitro* uslovima. Logistički model je primenjen i za predviđanje *in vitro* razvoja i praćenje dinamičkih procesa u mikologiji primenom vizuelizacije (oslikavanja). Vizuelizacijom aktivnosti gljiva i primenom digitalne analize slike i logističkog modela dobijen je modela za predviđanje dinamike *in vitro* razvoja biofilma gljiva.

Zaključci: Primenjeni matematički modeli i modeli vizuelizacije su omogućili značajno unapređenje laboratorijskih istraživanja u mikologiji, jer su precizni i omogućuju predviđanje efekta u jednostavnim, ali i u složenim uslovima. Njihov nalaz povećava mogućnost kliničke primene dobijenih laboratorijskih rezultata ne samo za praćenje redukcije broja gljiva već i za razvoj njihovih patogenetskih mehanizama.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL PRESENTATION OF MUCORMYCOSIS

George L. Petrikos^{1,2}

¹European University Cyprus, Medical Microbiology and Infectious Diseases, Nicosia, Cyprus; ²National and Kapodistrian University of Athens, Internal Medicine and Infectious Diseases, Athens, Greece

E-mail: petrikos@hol.gr

Mucormycosis is an emerging angioinvasive infection caused by the ubiquitous filamentous fungi of the Mucorales order of the class of Zygomycetes. The importance of Mucorales species has grown in recent years as the number of patients with predisposing factors for mucormycosis has increased dramatically, while during the past 2 decades, mucormycosis has emerged as an important fungal infection with high associated mortality rates. Mucormycosis is the third most common invasive mycosis in order of importance after candidiasis and aspergillosis in patients with hematological and allogeneic stem cell

transplantation. Mucormycosis also remains a threat in patients with diabetes mellitus in the Western world. Furthermore, this disease is increasingly recognized in recently developed countries, such as India, mainly in patients with uncontrolled diabetes, renal transplantation or trauma. The Mucorales species most often recovered from clinical specimens are those of the genera *Rhizopus* (the most common genus associated with mucormycosis), *Lichtheimia* (formerly known as *Absidia* and *Mycocladius*), and *Mucor*. Species of other Zygomycetes genera, such as *Rhizomucor*, *Saksenaea*, *Cunninghamella*, and

Apophysomyces, are less common. Epidemiological data on this type of mycosis are scant. Therefore, our ability to determine the burden of disease is limited. Based on anatomic localization, mucormycosis can be classified

as one of 6 forms: (1) rhinocerebral, (2) pulmonary, (3) cutaneous, (4) gastrointestinal, (5) disseminated, and (6) uncommon presentations. The underlying conditions can influence clinical presentation and outcome.

KADA POSUMNJATI NA GLJIVIČNU INFEKCIJU PLUĆA?

Branislava Milenkovic

Klinika za pulmologiju KCS, Beograd, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu;

E-mail: branislava.milenkovic@kcs.ac.rs

Plućna aspergiloza je klinički spektar brzo progresivne potencijalno fatalne gljivične infekcije izazvane vrstama roda *Aspergillus*. Plućna aspergiloza se može klasifikovati u aspergillom (saprofitske aspergiloza), alergijsku bronhopulmonalnu aspergilozu (ABPA), semi (polu)-invazivnu ili hroničnu plućnu aspergilozu (HPA) i invazivnu pulmonarnu aspergilozu (IPA). Prevalencija hronične plućne aspergiloze (HPA) je oko 3 miliona u svetu i 240.000 u Europi. Ova bolest se javlja kod neimunokompromitiranih bolesnika sa prethodnim ili trenutnim bolestima pluća. Često pulmolog ne može otkriti HPA do kasne faze koja se odlikuje formiranjem aspergiloma. Ukoliko izostane pravovremena dijagnoza i dugoročna fungicidna terapija, petogodišnja stopa smrtnosti iznosi oko 80%. Poslednjih decenija se broj obolelih od invazivne plućne aspergiloze (IPA) povećava. IPA ostaje glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod imunokompromitovanih pacijenata, a karakteriše se invazijom normalnog plućnog tkiva hifama gljive roda *Aspergillus*. Na taj način uzrokuje značajno oštećenje i nekrozu plućnog tkiva. Faktori rizika za IPA su: produžena neutropenija, imunosupresija, produžena visoka doza sistemskih kortikosteroida, citotoksična (hemo- i radio-) terapija, transplantacija organa, transplantacija matičnih ćelija, hematološke maligne bolesti, AIDS. Pacijenti sa IPA imaju lošu prognozu i visoku stopu smrtnosti od 50-90%. Kliničke manifestacije bolesti su najčešće nespecifične i obično se

manifestuje kao febrilnost i groznica koje ne reaguju na antibiotike, kašalj, hiperprodukcija sputuma, dispneja, pleurodinija, bol u grudima i hemoptizije. Dijagnoza se postavlja na osnovu netipične kliničke slike, radioloških pregleda i mikrobioloških analiza. Primenjuju se klasične mikološke metode (bojenje sputuma/lavata i kultivisanje), kao i savremene (galaktomanan, ukupan IgE u serumu), čiji pozitivan nalaz upućuju na postojanje gljivične infekcije. Pri postavljanju adekvatne dijagnoze nekada presudan zanačaj ima patohistološka analiz obolelog tkiva respiratornog trakta. Tipičan CT nalaz angioin vazivne aspergiloze su: jedna ili više nodularnih promena, konsolidacije sa okolnim haloom od krvarenja, a sa progresijom bolesti noduli mogu da ekskaviraju zbog centralne nekroze. IPA disajnih puteva obično se prikazuju kao trahealna ili bronhijalna zadebljanja zidova, centrolobularni nodulusi i nejednako peribronhijalna konsolidacija kod bronhopneumonije. Preporučena terapija za IPA je, prema preporukama Evropskog respiratornog udruženja, Američkog torakalnog i udruženja za infektivne bolesti, kao prve linije tretmana je vorikonazol. Kombinovana terapija vorikonazola i ehinokandina za inicijalnu terapiju bi mogla da postane standard u lečenju pacijenata sa visokim rizikom. Komplikacije primene medikamentnog lečenja amfotericinom B kod IPA su: bronhiektazije, masivno krvarenje iz pluća, prestanak disanja, bubrežna insuficijencija i sl.

AKUTNA INVAZIVNA ASPERGILOZA KOD HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA: FAKTORI RIZIKA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Nada Suvajdžić-Vuković

Klinika za hematologiju, KCS, Beograd; Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu;

E-mail: suvajdzic.nada@gmail.com

Učestalost akutne invazivne aspergiloze (IA) je u stalnom porastu kod hematoloških bolesnika uz smrtnost od 60-95%. Dijagnostika IA kod ovih bolesnika je teška uprkos napretku laboratorijske dijagnostike i metoda vizuelizacije pluća. Naime, klinički simptomi i znaci kao i radiološki znaci IA su nespecifični, a zbog lošeg opšteg stanja bolesnika sprovođenje invazivnih procedura je otežano. U pristupu IA neophodni su: individualna procena rizika bolesnika, rana dijagnoza i što hitnije i adekvatno lečenje. Kašnjenje u lečenju značajno povećava mortalitet od IA. IA je najčešće uzrokovana vrstama *Aspergillus fumigatus* i *A. flavus* koji u ljudski organizam dospevaju putem vazduha, inhalacijom spora. Akutna IA se javlja u nekoliko kliničkih oblika: akutna IA pluća, koja je najčešća, potom akutni invazivni sinuzitis i diseminovana aspergiloza. Najveći rizik za nastanak IA imaju pacijenti sa akutnom mijelodnom leukemijom i to u fazi indukcionog i "salvage" lečenja, kao i pacijenti podvrgnuti alogenoj transplantaciji matične ćelije hematopoeze. Najvažniji predisponirajući faktori za nastanak IA su neutropenija, kortikoterapija, transplantacija i bolest "kalem protiv domaćina". Savremena standardizacija verovatnoće dijagnoze IA danas obuhata 3 klasifikacije IA: „dokazana“, „verovatna“ i „moguća“. Dijagnoza „dokazana“ IA je najređa, jer zahteva mikroskopsku potvrdu samih gljiva u patohistološkom/citološkom pregledu i/ili pozitivan nalaz kulture bolesničkog uzorka dobijenog iz primarno sterilnog mesta. Mnogo je češća dijagnoza „verovatna“ IA, a na osnovu prisustva faktora rizika kod pacijenta, specifičnog nalaza na CT i pozitivnog galaktomanan antigena (GM) i to u dva uzastopna

pozitivna nalaza GM u uzorcima krvi ili jedan pozitivan nalaz u bronhoalveolarnom lavatu (BAL) ili likvoru. Za "moguću" IA nije neophodan mikrobiološki kriterijum. Specifični i rani nalaz na CT grudnog koša u IA pluća je „halo“ (pojas niske atenuacije) oko područja konsolidacije koji predstavlja područje krvarenja oko nekrotičnog tkiva pluća, prožetog hifama. Ukoliko se ponavljaju CT snimci grudnog koša kod febrilnih neutropeničnih bolesnika sa visokim rizikom za razvoj IA, uočava se na snimku, načinjenom nekoliko dana od registrovanja haloa, uvećanje konsolidacije uz nestanak haloa. Po oporavku broja neutrofila formira se vazdušni polumesec unutar konsolidacije (kasni, nespecifični nalaz). Pokazano je da je serijsko snimanje grudnog koša sa CT visoke rezolucije visoko osetljiva metoda (87%) koja omogućava ranu dijagnozu IA pluća i ranu primenu antigljivične terapije i značajno bolje preživljavanje bolesnika. Serijsko snimanje grudnog koša sa CT visoke rezolucije se odlikuje visokom negativnom prediktivnom vrednošću (88%) u dijagnostici IA pluća. Naime, odsustvo specifičnih infiltrata na CT grudnog koša visoke rezolucije kod febrilnih, neutropeničnih bolesnika isključuje IGI pluća u 88% bolesnika. Bazirano na ovim rezultatima, preporučuje se sledeći algoritam dijagnostike IA kod hematoloških bolesnika sa visokim rizikom. U slučaju febrilne neutropenije, u trajanju dužem od četiri dana, pojave infiltrata na rendgenu pluća i/ili kliničkih znakova plućne infekcije ili se pak detektuje GM u krvi treba uraditi CT grudnog koša. Ukoliko se ne registruje infiltrat na CT pluća, bolesniku ne treba uključiti antigljivičnu terapiju. Ukoliko postoji infiltrat nekarakterističan za IA, kod bolesnika treba

primeniti empirijsku antimikotičnu terapiju i ponoviti CT za nedelju dana. Ukoliko se pak registruje infiltrat karakterističan za IA, preporuka je da se sprovede invazivna dija-

gnostika, ukoliko je moguće, sa ciljem nalaza gljive, kada je nivo dijagnostike „dokazana“ IA i sprovođenja ciljane antigljivične terapije (vorikonazol - prva linija).

INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE KOD BOLESNIKA LEČENIH ALOGENOM TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE: RIZICI I EPIDEMIOLOGIJA

Dragana Stamatović, M. Elez, V. Begović-Kuprešanin, D. Tomić, O. Tarabar, S. Marjanović, A. Živanović-Ivić, L. Atanasković, S. Miroslavljević

Vojnomedicinska akademija

Email: stamatovicdr@gmail.com

Invazivne gljivične infekcije (IGI) kod bolesnika sa malignim hemopatijama lečenim alogenom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (MČH) su česte, klinički tok izuzetno težak, stopa smrtnosti visoka, dijagnostika insuficijenta, a profilaktička primena terapije često praćena neželjenim efektima.

Bolesnici lečeni alogenom transplantacijom MČH imaju visok rizik za razvoj IGI. Parametri rizika vezani za samog bolesnika su starija životna dob, priroda osnovne bolesti (maligna hemopatija), dok su parametri rizika vezani za terapijsku proceduru brojni, poput uvodne citostatske terapije, pripremnog mijeloablativnog režima pre transplantacije, dugotrajne neutropenije, primene različite imunosupresivne terapije, pridruženih virusnih infekcija i dr. Generalno, incidenca IGI u slučaju alogene transplantacije MČH je 15-25%, dok je kod bolesnika sa ispoljenom slikom hroničnog „graft-versus-host disease“ (GvHD) i do 40%. Vrsta IGI u posttransplantacionom periodu zavisi od termina pojave, pa se razlikuju „rane“ infekcije, nastale u periodu pre prihvatanja kalema i „kasne“ nastale nakon prihvatanja alogenog kalema. Najčešći uzročnici IGI kod bolesnika sa alogenom transplantacijom MČH su iz roda

Aspergillus (incidenca oko 20%), kao i bimodalnom distribucijom (prvi pik +16. dan, a drugi pik +96. dan po transplantaciji). Klinička slika ove infekcije je nespecifična, a predominantno su zahvaćena pluća. Infekcija gljivama iz roda *Candida* se javlja u oko 33% bolesnika lečenih alogenom transplantacijom MČH. Povećava se broj non-*albicans* sojevima zbog preventivne primene flukonazola koji je u značajnoj meri smanjio učestalost *C. albicans* infekcija. Dijagnostika IGI kod bolesnika sa alogenom transplantacijom MČH je komplikovana, često nepravovremena, a zasniva se na kliničkim, serološkim, mikrobiološkim i radiografskim pretragama. Najpreciznija potvrдна dijagnoza gljivične infekcije je mikroskopski nalaz gljiva u tkivu (citologija) i/ili izolacija gljiva iz primarno sterilnih regija. Moguća su četiri terapijska pristupa: preventivni (primena medikamenata i procedura za smanjenje rizika od nastanka IGI), empirijski, „preemptive“ i direktni (terapija usmerena na dokazanu vrtu gljiva). Savremena istraživanja su usmerena na smanjnu incidencije IGI, a kroz preciziranje parametara rizika za nastanak IGI i razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod bolesnika lečenih transplantacijom MČH.

PROBLEM INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE NEGE

Jovan Matijašević, M. Hadnađev

Institut za plućna bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu

Email: jovanmat99@yahoo.com

Invazivne gljivične infekcije (IGI) predstavljaju rastući problem kod kritično obolelih pacijenata i praćene su visokim morbiditetom i mortalitetom. Pacijenti zbrinuti u jedinicama intenzivne nege (JIN) predstavljaju visoko rizičnu kategoriju da obole od IGI. Gljive čine oko 19% svih patogena izolovanih među pacijentima u JIN. Većina IGI je uzrokovana vrstama gljiva iz roda *Candida*. Međutim, poslednjih decenija se kao izročnici IGI kritično obolelih pacijenata u JIN navode i druge gljive: *Aspergillus*, *Zygomycete* i *Fusarium*. Faktori rizika za razvoj IGI kod pacijenata na intenzivnoj nezi su upotreba visokih doza kortikosteroida, brojne invazivne procedure, prolongirana antibiotska terapija i prisustvo brojnih komorbiditeta kao što su bubrežna insuficijencija, HOBP, dijabetes, SIRS i septikemija/septični šok. Kandidemija je praćena visokim mortalitetom, produženom hospitalizacijom i velikim troškovima lečenja. Blagovremeno postavljena dijagnoza i terapija odgovarajućim antifungalnim lekovima je od presudnog značaja za ishod lečenja. Mikrobiološka dijagnostika podrazumeva uzimanje hemokulture u cilju izolacije i identifikacije uzročnika iz krvi. Savremena mikološka dija-

gnostika IGI podrazumeva metode koje nisu bazirane na kultivaciji, a koje omogućavaju rano otkrivanje solubilnih komponenata gljiva (biomarkeri). Naime, pojedine komponente ćelijskog zida gljiva mogu da se detektuju u serumu, likvoru, bronhoalveolarnom lavatu i sl. pacijenata i pre kliničke manifestacije simptoma infekcije. Detekcija manana i 1,3-β-D-glukana se izvodi kod sumnje na kandidijemiju. U cilju postavljanja blagovremene dijagnoze invazivne aspergiloze izvodi se detekcija galaktomana koji je često pozitivan i kod roda *Fusarium*. Savremeni pristup dijagnostici IGI podrazumeva i upotrebu molekularnih metoda, kao što su lančana reakcija polimerizacije nukleinskih kiselina (PCR) i fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH). Spektar antifungalnih lekova je poslednjih godina proširen i u terapiji gljivičnih infekcija se koriste bezbedniji antifungalni lekovi sa manje toksičnih efekata. Prema preporukama IDSA vodiča, lekovi izbora u lečenju kandidijemije su flukonazol i ehinokandini, dok se u lečenju invazivne aspergiloze preporučuje vorikonazol. Kaspofungin se pokazao efikasnim kod pacijenata sa IGI refraktornim na prvu liniju antigungalnih lekova.

DIAGNOSTIC VALUE OF (1→3)-β-D-GLUCAN GUIDED REAL TIME PCR DIAGNOSTICS OF PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA (PCP) FOR NON-HIV IMMUNE-COMPROMISED PATIENTS

Miha Skvarč^{*}, P. R. Skvarč²

¹Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ²General Hospital Novo mesto, Novo mesto, Slovenia

E-mail: miha.skvarc@mf.uni-lj.si

Pneumocystis jirovecii is a cause of *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in immune-compromised patients. PCP often occurs in HIV infected patients but it is also more and more important in non-HIV immune-compromised patients. The diagnosis is mainly based on clinical and radiographic examinations which are in some cases inconclusive. But the pulmonary burden can be low, thus standard non-immunofluorescence microscopic findings are negative although patients have high clinical suspicion for having PCP confirmed with X-ray and high levels of (1→3)-β-D-glucan. Various studies have reported high serum (1→3)-β-D-glucan levels in patients with PCP. The (1→3)-β-D-glucan reported 92% sensitivity for PCP but because it is a not species-specific marker for *P. jirovecii*, the specificity was only 65%, lower than for stained induced sputum especially if direct immunofluorescence (DIF) technique is used. Molecular diagnostic techniques are more sensitive than DIF, but may have difficulty distinct infection from coloniza-

tion. *P. jirovecii* colonization is an important step in the life cycle of a pathogen because it enables the transmission of disease. Studies have reported prevalence of colonization in susceptible adults from 10.0%-43.8%. The immune-compromised patients are more endangered, since high fungi burden can persist for a long period of time without any consequences, but when immune system becomes weaker, *P. jirovecii* grows without control in lower respiratory tract. That can lead to PCP. To make diagnosis of PCP we should measure (1→3)-β-D-glucan and use it to guide our real time PCR based diagnostic conclusions. We designed a study to see if which cut offs for (1→3)-β-D-glucan and real time threshold cycles (Ct) PCR (qPCR) are appropriate for non – HIV immune-compromised patients. We had a population of 95 patients with signs and symptoms suspicious for PCP. Microbiological diagnosis was based on the detection of *P. jirovecii* with DIF (MERIFLUOR[®] Pneumocystis, Meridian, USA) and on in house developed qPCR from res-

Table 1: Average Ct values for each (1→3)-β-D-glucan group

(1→3)-β-D-glucan groups	Number of patients (N=95)	Mean Ct
<100 pg/mL	24	35.43±3.51
100-200 pg/mL	11	34.82±3.65
200-300 pg/mL	4	37.33±2.36
300-400 pg/mL	7	35.27±2.75
400-500 pg/mL	7	29.41±6.25
>500 pg/mL	42	28.90±5.18

piratory tract sample. DNA was extracted from lower respiratory tract samples after boiling and freezing cycles that were used for 3 times using QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Germany). Serum samples were collected to measure the values of (1→3)-β-D-glucan (Fungitell, Associates of Cape Cod, USA). We divided the values of (1→3)-β-D-glucan for 95 patients into 6 categorical groups. Data are presented in table 1. Comparison of qPCR Ct values for (1→3)-β-D-glucan <400 pg/mL (mean Ct 35.43±3.32) and >400 pg/mL (mean

Ct 28.97±5.27) showed a statistically significant p-value <0.001. When *P. jirovecii* was detected with DIF, Ct cut-off for PCP was set at Ct≤30.0 (AUC=0.806, 95% CI: 0.715-0.897) with our protocol.

According to our results, we believe that (1→3)-β-D-glucan or qPCR alone cannot be used to confirm PCP or confirm colonization. Combination of both methods is necessary. PCP is possible when (1→3)-β-D-glucan values are >400 pg/mL and Ct of qPCR are below 35.

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA MIKOZA RESPIRATORNOG TRAKTA

Ruža Stević^{1, 2}

¹Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu, Klinički centar Srbije; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

E-mail: ruzastevic@yahoo.com

Uvod: Mikoze respiratornog trakta vrlo često predstavljaju dijagnostički izazov zbog nedostatka patognomoničnih kliničkih simptoma i karakterističnog radiografskog nalaza.

Radiološka dijagnostika: Radiografija pluća i srca je polazna metoda. Međutim, u većini slučajeva je neophodna kompjuterizovana tomografija za precizan prikaz promena. Radiološke manifestacije su netipične, od konsolidacija, multiplih nekalcifikovanih i kalcifikovanih nodusa, retikulonodularnih i promena izgleda mlečnog stakla, ekskaviranih lezija do uvećanih limfnih čvorova i pleuralnog izliva. Nalaz zavisi kako od uzročnika tako i od imunološkog statusa pacijenta. Alveolarne, uni ili multifokalne senke koje često progrediraju u segmetne ili difuzne konsolidacije su jedna od najčešćih radioloških manifestacija invazivne aspergiloze. Difuzne, bilateralne, alveolarne konsolidacije se čest nalaz i kod blastomikoze. Intersticijske retikularne ili retikulonodularne promene sa perihilarnom distribucijom su karakteristične za pneumocystis pneumoniju. Ovakav nalaz može da se vidi i kod drugih mikoza, ali

znatno ređe. Promene izgleda mlečnog stakla se viđaju kao manifestacija mikoza kod pacijenata sa AIDS-om. Oštro ograničeni solitarni ili multipli nodusi su česta manifestacija invazivne aspergiloze. Ovi nodusi mogu biti ovičeni prstenom denziteta mlečnog stakla što je visoko suspektno na angioinvazivnu aspergilozu. Ovaj rubni "halo znak" verovatno predstavlja hemoragiju usled invazije krvnih sudova i nije specifičan samo za aspergilozu. Brojna druga oboljenja od infekcija, vaskulitisa pa do malignih tumora mogu da imaju „halo znak“. Solitarni ili multipli nodusi veličine od 5 do 20mm, oštro ili neoštro ograničeni sa ili bez kavitacija i zajedno sa drugim promenama kao što su tumorske promene i konsolidacije su prisutni kod kriptokokoze. Difuzne, nespecifične mikro i makronodularne promene se vidaju kod diseminovane kandidijaze i histoplazmoze. Kod histoplazmoze nodusi mogu da kalcifikuju. Nodusi izgleda "pupoljka na drvetu" su jedna od mogućih manifestacija aspergillusnog bronholitisa, ali i drugih infekcija kao što su tuberkuloza, mukormikoza. Tumorske promene

ne se viđaju kod aspergilusa, kriptokokusa, pneumocistisa i mukormikoze. *Aspergillus* se najčešće prikazuje kao tumorska promena u preegzistirajućoj kavitaciji. Tumorske promene kod mikoza se često ne mogu izdiferencirati od malignih tumora. Nodularne i tumorske promene kod aspergilusa i mukormikoze mogu ekskavirati što se prikazuje kao "znak vazdušnog srpa". Ove promene su najčešće unilateralne i u gornjim režnjevima. Kavitanije tankih ili debelih zidova mogu da se jave kod subakutne invazivne aspergiloze i hronične kokcidiomikoze. Ovakve promene nisu retke ni kod histoplazmoze i mogu da imitiraju tuberkulozu. Hematogena diseminacija kandidijaze i mukormikoze može uzrokovati multiple apscese u plućima. Uvećani limfni čvorovi medijastinuma se vidjaju često kod histoplazmoze, kokcidiomikoze i kriptokoze. Zahvatanje zida traheje i bronha u

vidu zadebljanja je prisutno kod invazivne aspergiloze. Ostale mikoze retko zahvataju vazdušne puteva. Mikoze respiratornog trakta znatno redje zahvataju pleuru. Najčešće se manifestuju kao pleuropneumonija, retko kao izolovane promene na pleuri u vidu zadebljanja ili izliva. Parapneumonični izliv se viđa kod kandidiaze i kriptokoze, i nešto ređe kod kokcidiomikoze i histoplazmoze.

Zaključak: Incidencija mikoza respiratornog trakta je u porastu pa je važno da radiolog zna moguće radiološke manifestacije mikoza u plućima s obzirom da vrlo ubedljivo imitiraju bakterijske i virusne infekcije, druge inflamatorne procese pa i maligna oboljenja. Radiološki visoko suspektan nalaz, uz odgovarajuće anamnestičke i kliničke podatke, može značajno doprineti pravilnoj dijagnozi što utiče na izbor terapije i preživljavanje pacijenta.

HIRURŠKO LEČENJE ASPERGILOZE PLUĆA

Dragan Subotić^{1, 2}

¹Klinika za grudnu hirurgiju KC Srbije; ²Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

E mail: profsubotic@gmail.com

Hirurško lečenje aspergiloze sve do osamdesetih godina prošlog veka odnosilo se uglavnom na aspergilom, tj. klasičan, saprofitni oblik ove bolesti. Tokom poslednje dve decenije sve je više objavljenih rezultata hirurškog lečenja i kod pacijenata sa semi-invazivnom i invazivnom aspergilozom. *Aspergilom*: Aspergilom najčešće nastaje u saniranim tuberkuloznim kavernama i to posle konverzije sputuma i završenog lečenja, posle evakuacije kazeoznog sadržaja i epitelizacije šupljine. Aspergilom, se može razviti i kod pacijenata sa sarkoidozom, kod kojih postoje šupljine na terenu plućne fibroze, ili u rezidualnim šupljinama po završenom lečenju apscesa pluća. I kod pacijenata sa buloznim emfizomom moguć je nastanak aspergiloma u šupljinama koje nastaju na terenu proređene

strukture pluća. Opisan je i nastanak aspergiloma i posle operacije hidatidoze pluća, u rezidualnoj loži odstranjene ciste. Sa kliničkog aspekta postoje dva oblika aspergiloma, koja neposredno utiču na odluku za hirurško lečenje: 1) nekomplikovani i 2) kompleksni (komplikovani). Nekomplkovani aspergilom je relativno mala, tankozidna kavitacija koja se razvija unutar normalnog plućnog tkiva, bez zona susedne fibroze i pleuralnih sraslina. Ovi pacijenti su bez simptoma, normalnog nutritivnog statusa i očuvane disajne funkcije. Kompleksni aspergilom je veća šupljina debljih zidova sa značajnom fibrozom susednih zona pluća i obimnim, jakim pleuralnim sraslinama. Kod pacijenata sa kompleksnim aspergilomom često su zahvaćene i incizure, tako da standardna lo-

bektomija nije izvodljiva, već je neophodno odstraniti i zahvaćeni deo susednog režnja. Kako je i disajna funkcija kod ovih pacijenata često poremećena, preoperativna procena je znatno složenija u odnosu na pacijente sa nekomplikovanim aspergilomom. Osnovno pitanje u praksi je da li je hirurško lečenje indikovano, tj. opravdano kod pacijenata sa manjim, nekomplikovanim aspergilomima ukoliko su bez simptoma, ili samo ukoliko postoje izraženi simptomi, kada je u stvari indikovana hitna operacija. Poznato je da je operativni morbiditet značajno visi u slučaju hitne operacije, a i tok bolesti je nepredvidiv, čak i u slučaju nekomplikovanog aspergiloma. Zbog toga je opravdana i tzv. preventivna operacija i kod asimptomatskih pacijenata sa nekomplikovanim aspergilomom. Najčešće je indikovana lobektomija. Većina pacijenata sa simptomima ima kompleksni aspergilom, sa operativnom mortalitetom od 6 do 34.3% (u odnosu na 0 do 4.7% kod nekomplikovanih). Kod ovih pacijenata dolaze u obzir anatomske resekcije (lobektomija, pneumonektomija), ali i palijativne procedure, kao što su kavernostomija ili torako mioplastika. Kod pacijenata sa izraženim hemoptizijama, ukoliko su nedovoljno pripremljeni,

nepotpuno sagledani ili sa lošom disajnom funkcijom, embolizacija bronhijalnih arterija može privremeno zaustaviti simptome dok se pacijent ne pripremi za operaciju. *Semi-invazivna aspergiloza*: Ovaj oblik je retko indikacija za operaciju. Radi se o pacijentima kod kojih se akutna aspergilusna pneumonija razvija na terenu postiradijacionog pneumonita. Ako se radi o pacijentima sa prethodnom lobektomijom i zračnom terapijom, hirurško lečenje (lobektomija, dovršena pneumonektomija) je veoma rizično (mortalitet oko 25%), tako da je torakoplastika sa mioplastikom prihvatljiva opcija. *Invazivna aspergiloza*: Ovaj oblik obično nastaje tokom neutropenije, kada hife vrše invaziju krvnih sudova dovodeći do perifernih infarkta. Patognomoničan znak na skeneru su ovoidne lezije sa haloom ili polumesečastog ruba. Hirurško lečenje pacijenata sa ovim oblikom aspergiloze može biti indikovano ili 1) kao hitna procedura u cilju prevencije ili rešavanja masivnih hemoptizija, ili 2) kao prevencija reinfekcije tokom planirane hemioterapije sa posledičnom neutropenijom. U prvom slučaju se operacija mora raditi i pre oporavka kostne srži, dok se u drugom slučaju to može sačekati.

INVASIVE CANDIDIASIS IN THE INTENSIVE CARE UNIT IN SERBIA

Predrag Stojanović^{1,2}, V. Arsić Arsenijević³

¹Katedra za Mikrobiologiju i Imunologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu, Srbija; ²Centar za Mikrobiologiju, Instituta za javno zdravlje Niš, Srbija; ³Institut za mikologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Email: pedjamicro@orion.rs

Invasive candidosis (IC) has a significant impact on morbidity, mortality, the length of hospital stay, and healthcare costs for critically ill patients in intensive care units (ICU).

Aim: This is the first Serbian multicenter prospective, observational and descriptive study that provides more insights on the

species distribution and susceptibility profiles of *Candida* blood isolates (CBI) belonging to patients from intensive care units (ICU) Serbian departments.

Materials and Methods: Nine (9) district hospitals across Serbia contributed by collecting CBI and answering questionnaires

concerning patients' data during 18-month period (2014-15). Molecular identification of CBI was performed by MALDI TOF. The susceptibility profile by determination of minimal inhibitory concentration (MIC) of each isolate, considering nine (9) antifungals, was determined by using the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. For *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* strains isolated in this study the species specific European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) protocols were applied antifungal clinical

breakpoints were used for sensitivity interpretation for azoles (FCA, ITR, POS, VOR) and echinocandines (MIF, ANF).

Results: Forty three (43) unique CBI were received from adults (n=26; 60%) and childrens (n=17; 40%). The most prevalent CBI was *C. albicans* 24/43 (56 %), followed by *C. parapsilosis* 14/43 (32,5 %), *C. tropicalis* 2/43 (4,6 %) and 3 single species isolates.

No resistant (R) strains were detect for APH, MIF, CAS and AFN and only single CBI were R for FCA, FCY, VOR and POS. Almost half of CBI were S-DD or R to ITR. Echinocandins showed

TABLE 1. Antifungal agents susceptibility breakpoints interpretations of MIC values according to CLSI and EUCAST methods for *C. albicans* (n=24) and *C. parapsilosis* (n=14).

Strain	Antifungal agents	Method	Sensitivity (S) breakpoint used (µg/ml)	Sensitivity (S); Resistace (R); number of strains (%)		Choen's kappa	Overlap between two methods
				S (%)	R (%)		
<i>C. albicans</i>	FCA	CLSI EUCAST	≤ 8 ≤ 2	23 (95.8) 16 (66.7)	1 (4.2) 8 (33.3)	0.36	Fair
	ITR	CLSI EUCAST	≤ 0.125 ≤ 0.06	10 (41.7) 3 (12.5)	14 (58.3) 21 (87.5)	0.27	Fair
	VOR	CLSI EUCAST	≤ 1 ≤ 0.12	19 (79.2) 15 (62.5)	5 (20.8) 9 (37.5)	0.53	Moderate
	POS	CLSI EUCAST	≤ 1 ≤ 0.06	23 (95.8) 14 (58.3)	1 (4.2) 10 (41.7)	0.06	Slight
	MIF	CLSI EUCAST	≤ 2 ≤ 0.016	24 (100) 8 (33.3)	0 (0) 16 (66.7)	0.32	Fair
	ANF	CLSI EUCAST	≤ 2 ≤ 0.03	24 (100) 9 (37.5)	0 (0) 15 (62.5)	0.36	Fair
<i>C. parapsilosis</i>	FCA	CLSI EUCAST	≤ 8 ≤ 2	14 (100) 13 (92.7)	0 (0) 1 (7.3)	0.93	almost perfect
	ITR	CLSI EUCAST	≤ 0.125 ≤ 0.12	8 (57.1) 8 (57.1)	6 (42.9) 6 (42.9)	1	almost perfect
	VOR	CLSI EUCAST	≤ 1 ≤ 0.12	14 (100) 11 (78.5)	0 (0) 3 (21.5)	0.44	Moderate
	POS	CLSI EUCAST	≤ 1 ≤ 0.06	14 (100) 13 (92.7)	0 (0) 1 (7.3)	0.93	almost perfect
	MIF	CLSI EUCAST	≤ 2 ≤ 0.002	14 (100) 14 (100)	0 (0) 0 (0)	1	almost perfect
	ANF	CLSI EUCAST	≤ 2 ≤ 0.002	14 (100) 14 (100)	0 (0) 0 (0)	1	almost perfect

Abbreviations: **FCA** – Fluconazole; **VOR** – Voriconazole; **ITR** – Itraconazole; **MIF** – Micafungin; **POS** – Posaconazole; **ANF** – anidulafungin;

4-66 times higher MIC values for *Candida non-albicans* compared to *C. albicans* strains. The data reinterpretation between CLSI and EUCAST showed poor agreement for *C. albicans* and almost perfect for *C. parapsilosis* (Table 1).

Antifungal treatment received 77% patients (94% childrens and 65% adults). Overall sur-

vival rate was 63% and overall mortality rate was 41% in children and 35% in adults. The high mortality rate and great number of *Candida non-albicans* is noteworthy, so the national studies like this are essential in order to improve empirical treatment guidelines for IC. Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE CANDIDA INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA HOSPITALIZED AT THE CLINIC OF HAEMATOLOGY, CLINICAL CENTER OF SERBIA, RS

Vesna Mioljević¹, V. Đurašinić², A. Vidović^{2,3}, N. Suvajdžić^{2,3}, D. Tomin^{2,3}

¹Department of Hospital Epidemiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, RS; ²Clinic for Haematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, RS;

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Email: vesnamioljevic@gmail.com

Introduction: Invasive candidiasis (IC) is the most common fungal disease among hospitalized patients in the developed world. IC is a major cause of morbidity and mortality in the health care setting. IC encompasses a large variety of diseases in immunocompromised patients, such as bloodstream infection, chronic hepatosplenic candidiasis, endocarditis, osteomyelitis, endophthalmytis and urinary tract infections. However, due to the difficulty in diagnosing invasive infections in sites other than blood, conventionally epidemiological and therapeutic studies on IC almost exclusively include patients with candidemia.

Objectives: To evaluate the epidemiology of *Candida* blood stream infections in patients with acute leukemia hospitalized at Clinic for Haematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, RS

Methodology: A retrospective survey conducted at the Clinic for Haematology between January 2005 and November 2015 assessed the incidence of *Candida* blood stream infections in hospitalized patients with acute leukemia.

Results: Fungi of the genus *Candida* were isolated by mycological blood cultures in a total of 22 patients: *C. parapsilosis* in 5 (23%), *C. glabrata* in 4 (18%), *C. tropicalis* in 3 (14%), *C. guilliermodi* in 1 (4,5%) *C. pellulosa* in 1 (4,5%) *C. famata* in 1 (4,5%) and *C. albicans* in 1 (4,5%) patient. However, in 6 (27%) patients *Candida* subspecies had not been identified. From a total of 22 patients there were 12 (55%) male and 10 (45%) female. Nineteen (86%) patients had central venous catheter (CVC). In addition, in swab pharynx of 9/22 (40%) patients *Candida* spp. were isolated.

Conclusion: IC no more represent a major complication of patients with haematological malignancies. Given the high mortality rate and the difficulties encountered in administering early and effective antifungal therapy, better methods of prevention will decrease candidemia-associated mortality more effectively than will advances in therapy. Three strategies - improved hand hygiene, optimal catheter placement and care, and prudent antimicrobial use - should be primary measures

in the prevention of morbidity and mortality associated with nosocomial candidemia. Also, local epidemiology and surveillance study of *Candida* species distribution is important for

prevention of IC in high risk patients.

Key words: Candida, invasive infections, blood, haematology

ASPERGILOZA - OBAVEZAN PRATILAC IMUNODEFICIJENCIJE? ISKUSTVA KLINIKE ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI VMA

Vesna Begović Kuprešanić¹, Stamatović D²., Elez M.², Tarabar O²., Popović S., Hristović D¹., Čurčić P.¹, Takić Radovanović T¹., D.Tomić³

Klinika za infektivne i tropske bolesti VMA¹, Klinika za hematologiju VMA², Institut za mikrobiologiju VMA³

E-mail: begovickupresanin@hotmail.com

Uvod: Invazivne gljivične infekcije (IGI) predstavljaju sve veći uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika lečenih u jedinicama intenzivne nege, na imunosupresivnoj terapiji, posle transplantacije solidnih organa i matičnih ćelija hematopoeze (MČH). Dijagnostika ovih infekcija pre smrti je niska i iznosi oko 12%. U Francuskoj se povećao broj obolelih od invazivne aspergiloze (IA) za 4,4%, posebno u jedinicama intenzivne nege sa 42,7% na 53,9%, koja je i dalje vodeći uzrok smrtnosti u odnosu na druge IGI. Terapijski neuspeh kod IA javlja se zbog pojave rezistentnih sojeva *Aspergillus fumigatus* na itraconazol i smanjene senzitivnosti na vorikonazol, ali i zbog prisustva komorbidnih stanja.

Cilj: Prikazujemo ne-neutropenične bolesnike sa IA, kod kojih je, u toku ispitivanja, lečenja i praćenja, dijagnostikovana maligna, hematološka ili autoimuna bolest.

Bolesnici i metode: U periodu od 2008-2015. godine u Klinici za infektivne i tropske bolesti VMA lečeno je 24-oro ne-neutropeničnih bolesnika sa IA pluća, mozga i paranazalnih šupljina. Faktori rizika su bili komorbiditet pluća (tumori i bronhiektazije), IgA imunodeficijencija, primena kortikosteroida, poremećaj rada žlezda sa unutrašnjim lučenjem. IA je dijagnostikovana kulturelno, radiološki, serološki i patohistološki. Lečenje je sprovedeno po protokolu za ne-neutropenične bolesni-

ke itraconazolom ili vorikonazolom, a dužina terapije je zavisila od lokalizacije bolesti. Svi bolesnici su ispitani u smislu postojanja maligniteta, primarne ili sekundarne imunodeficijencije. Prikazujemo pacijentkinju kod koje je dijagnostikovana IA maksilarnog sinusa, tri godine pre ispoljavanja NHL. Inicijalno je lečena hirurški uz antigljivičnu terapiju trajanja od 9 meseci. Kod petoro bolesnika je otkriven tumor pluća i dojke. Kod jednog pacijenta se razvila mijeloproliferativna bolest, a kod drugog je posle 6 godina dijagnostikovana diseminovana TBC pluća, bez dokaza za bilo koji malignitet ili imunodeficijenciju, pa je postavljena sumnja za moguću mutaciju TLR receptora.

Zaključak: Pravovremena dijagnostika IA, uz adekvatnu terapiju kod ne-neutropeničnih bolesnika, zahteva ispitivanje više sistema radi isključenja maligniteta, primarne ili sekundarne imunodeficijencije. Redovnim mikološkim praćenjem mogućeg je povećati preživljavanje ovih bolesnika, jer se kod većine naših pacijenata ispoljila maligna bolest neposredno po dijagnostikovanju IA ili u periodu praćenja.

TINEA INCOGNITO - DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

Ivana Binić

Medicinski fakultet Niš, Klinički centar Niš, Klinika za kožne i polne bolesti

E-mail: mmashab@gmail.com

Uvod: Tinea corporis je superficijalna gljivična infekcija neobrasle kože. Može biti izazvana svim poznatim sojevima dermatofita, bilo da su oni antropofilnog, zoofilnog ili ređe geofilnog porekla. Uobičajena infekcija dermatofitima i njihovo prisustvo u stratum corneum izaziva lokalni imunski odgovor kože, što se klinički vidi kao eritem i deskvamacija. Tipična klinička slika ove vrste gljivične infekcije su ovalne ili policiklične eritemne plaže, izraženijeg ruba sa deskvamacijom, i sa centralnim povlačenjem promena. Tinea incognito predstavlja atipičnu kutanu gljivičnu infekciju, čija je klinička slika modifikovana upotrebom sistemskih i/ili lokalnih kortikosteroida, kao i drugih imunosupresivnih agenasa (na pr. lokalni kalcineuronski inhibitori). Rezultat njihove upotrebe je u prvih smanjivanje inflamacije i subjektivnih simptoma, ali primarna infekcija dermatofitima i dalje slobodno napreduje sa izmenjenom kliničkom slikom. Tu se gube osnovni elementi klasičnog izgleda tinee corporis, a modifikovane promene mogu podsećati i /ili imitirati različita dermatološka oboljenja. Diferencijalno dijagnostički promene tipa tinee incognite imaju manje izražen rub od klasične tinee corporis, manje skvama, a mogu se javiti pustule što nije uobičajeno za tipične gljivične infekcije. Takođe se mogu pojaviti

i znaci prekomerne upotrebe lokalnih kortikosteroida, kao što su atrofija kože, strije, teleangiektazije itd. Svi dermatofiti mogu biti uzročnici tinea incognito. Klinička dijagnoza tinea incognito je uvek teška, čak i za iskusne dermatologe. Promene na koži su obično slabo definisane, najčešće u vidu eritemnih plakova sa deskvamacijom, što može ličiti na mnoge dermatoze, kao što su različiti tipovi ekcema, pityriasis rosea, impetigo, folikulitis, eritemski lupus, rozacea, psorijaza, purpura ili pemfigus. Dijagnoza se postavlja direktnim mikroskopskim pregledom skvama sa promena i mikološkom kulturom. Teškoće u postavljanju dijagnoze su veoma česte zbog odlaganja uzimanja materijala, jer je često primarno pogrešno postavljena dijagnoza. Takođe, uzorci za mikološki pregled mogu biti neadekvantni zbog korišćenja lokalne terapije, pa onda izostaje pozitivan rezultat. Nekada je potrebno uraditi i biopsiju promena, kada se specijalnim bojenjima patohistološki može postaviti dijagnozu.

Zaključak: Odlaganje postavljanja dijagnoze, pa samim tim i odlaganje terapije može dovesti do povećanog morbiditeta i različitih komplikacija, ne samo obolelog već i njegove okoline, sa obzirom da se radi o kontagioznoj dermatози.

CANDIDA - ONIHOMIKOZE: MIKROBIOLOŠKI I EPIDEMIOLOŠKI ASPEKT

Suzana Otašević^{1,2}, Ignjatović A.^{3,4}, Đorđević M.⁵, Momčilović S.¹, Randelović M.¹, Stojanović P.^{1,2}

¹Katedra za Mikrobiologiju i Imunologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu, Srbija; ²Centar za Mikrobiologiju, Instituta za javno zdravlje Niš, Srbija; ³Katedra za Medicinsku statistiku, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu, Srbija; ⁴Centar za Informatiku i biostatistiku u zdravstvu, Instituta za javno zdravlje Niš, Srbija; ⁵Dom zdravlja Niš, Srbija

E-mail: otasevicsuzana@gmail.com

Uvod: Onihomikoze su značajna, hronična, infektivna, dermatološka oboljenja koja mogu biti izazvana dermatofitima, kvasnicama i plesnima. Ove infekcije se mogu ispoljiti kao distalna, lateralna, proksimalna subungvalna, superficijalna, Endonix, totalna i sekundarna onihomikoza. *Candida*-onihomikoza (CO), najčešće izaziva paronihiju sa sekundarnim zahvatanjem nokatne ploče.

Ciljevi: Utvrditi epidemiološke karakteristike *Candida*-onihomikoza, najčešće vrste roda *Candida* uzročnika ove infekcije, njihovu osjetljivost na antigljivične lekove *in vitro*, kao i eventualnu razliku rezultata antimikogram testiranja sa sprovedenim tretmanom bili su ciljevi ove studije.

Metode: Za ovu retrospektivnu studiju koja je obuhvatila 761 pacijenta i 60 ispitanika kontrolne grupe korišćeni su podaci Centra za mikrobiologiju, Instituta za javno zdravlje i Doma zdravlja u Nišu, Srbija. Sprovedena mikološka analiza pored standardne procedure uključivala je identifikaciju vrste *Candida* spp. primenom Auxacolor™ (BioRad, France); ispitivanje osjetljivosti izolovanih sojeva *Candida* roda na antimikotike u uslovima *in vitro* komercijalnim testom Fungitest™ (BioRad, France); Svi izolati *Candida* spp. koji su pokazivali nižu osjetljivost na antigljivične lekove *in vitro*, ispitivani su primenom Micronaut-AM MHK-2 plates (Merlin Diagnostika, Bornheim, Germany). Za statističku analizu podataka korišćeni su Epi Info (Ver. 6.04) i statistički paket SPSS (16.0 for Windows).

Rezultati: *Candida* onihomikoza je dokazana kod 18% pacijenata, najčešći uzročnik bila je *Candida albicans* (*C. albicans*) (36.59%), zatim *C. parapsilosis* (23.78%), *C. krusei* (9.76%), *C. guilliermondii* (6.71%). Osim vrste *C. krusei*, koja je bila rezistentna na flukonazol, dva izolata *C. tropicalis* kao i jednog soja *C. glabrata* koji su pokazali doznu zavisnost na itrakonazol i flukonazol, svi ostali izolati bili su osjetljivi na ispitivane antigljivične lekove. Evaluacijom istorija bolesti utvrđeno je da kombinovana terapija koja je obuhvatila pulsni tretman itrakonazolom i topikalnu aplikaciju klotrimazolom daje bolje rezultate od terapije lokalno primenjenog klotrimazola. Statistički značajna razlika utvrđena je u odnosu na pol ($p < 0.006$) i godine starosti ($p < 0.001$).

Zaključci Iako još uvek postoji dilema po pitanju uloge kvasnica roda *Candida* u nastanku infekcije nokatne ploče, ova studija ukazuje na sve višu incidenciju *Candida* onihomikoza, odnosno *Candida* povezane distrofije nokta i *Candida* paronihije. Ohrabrujući podaci su da *Candida* sojevi, uzročnici ovih infekcija pokazuju dobru osjetljivost na antigljivične lekove u uslovima *in vitro* i *in vivo*, ali kombinovana terapija ima bolje efekte od primene samo lokalnog tretmana. Multidisciplinarni pristup ovom problemu mogao bi da u narednim istraživanjima jasnije definiše klinički značaj i moguće faktore rizika.

TERAPIJA ONIHOMIKOZA: KOJI LEK, KOJA DOZA, KOLIKO DUGO?

Srđan Pešić¹, Otašević S.^{2,3}

¹Katedra za Farmakologiju sa toksikologijom, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu, Srbija; ²Katedra za Mikrobiologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu, Srbija; ³Centar za Mikrobiologiju, Instituta za javno zdravlje Niš, Srbija

E-mail: srdjan@medfak.ni.ac.rs

Uvod Incidencija i prevalencija gljivičnih infekcija su u stalnom porastu poslednjih godina. Pored supeficijalne kandidoze i različitih formi infekcija na koži izazvanih dermatofitima, onihomikoze su najčešće gljivične infekcije zbog kojih se pacijent obraća lekaru, ili u pogrešnom pristupu, sam pokušava da se leči. Onihomikoze, kao dugotrajna dermatološka oboljenja, zahtevaju adekvatno lečenje u dužem vremenskom periodu i stalno kliničko praćenje pacijenata. Neadekvatna i nesvršishodna terapija uslovljava trajne posledice na nokatnoj ploči, značajno utiče na kvalitet života obolelog i poskupljuje lečenje. Činjenica je da i pravilan izbor leka koji se primenjuje u dužem vremenskom periodu, može da destimuliše pacijente. Oboleli često smatraju da postoji disproporcija u simptomima i vidljivim znacima i dužini tretmana. Sami lekari često imaju pogrešan pristup, kako sa aspekta izbora leka, doze, tako i sa aspekta dužine antifungalne terapije. Sve navedeno, terapiju onihomikoza čini, ne retko, neracionalnom, neekonomičnom i neefikasnom, a pacijente nezadovoljnim i deprimiranim. Pravilan izbor leka, propisivanje adekvatne doze i primena terapije u potrebnom vremenskom roku, neophodno je za uspostavljanje savre-

menog i efikasnog koncepta lečenja gljivičnih infekcija nokatne ploče i okolnog tkiva. Poznavanje mehanizama dejstva antigljivičnih lekova koji mogu biti remećenje sinteze ergosterola ćelijske membrane, remećenje funkcije mikrotubula ili sinteze nukleinskih kiselina, sinteze beta glukana ćelijskog zida ili antigljivični mehanizam na drugi način, je neophodno za pravilnu procenu i izbor antimikotika. Samo je tako moguće stvoriti osnovu da se dođe do najboljeg leka prvog reda izbora, odnosno u kojim slučajevima je to lek iz grupe azola, a u kojim grizeofulvin ili ehinokandin. Istovremeno treba napraviti razliku u efikasnosti lokalne i sistemske terapije, kao i razliku u terapijskoj efikasnosti pojedinih imidazola i triazola, kao i razlike među njihovim neželjenim efektima, sa ciljem da se neracionalna primena svede na minimum. **Zaključak** Poznavanje razlika koje postoje među najnovijim triazolima druge generacije za sistemsku upotrebu jedino je moguće neželjene efekte terapije svesti na minimum, povećati efikasnost tretmana i sprečiti recidive, pri čemu se pacijentu omogućava da dobije najbolji tretman zasnovan na savremenim preporukama.

IZOLACIJA, IDENTIFIKACIJA I KVANTITIRANJE GLJIVA RODA *MALASSEZIA* KOD PACIJENATA SA SEBOREIČNIM DERMATITISOM I PARKINSONIZMOM

Danica Milobratović¹, V. Arsić Arsenijević²

¹Vojno medicinski centar Novi Beograd; ²Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Email: drdanicamilo@gmail.com

Gljive roda *Malassezia* su deo normalne mikroflore kože, ali pod određenim uslovima mogu da postanu patogene. Ove kvasnice se danas nalaze u centru interesovanja, kao značajan faktor u etiologiji seboreičnog dermatitisa (SD). SD je često udružen sa Parkinsonovom bolešću (PB). Cilj rada je bio da se odredi intezitet SD, prisustvo, gustina i vrste gljiva roda *Malassezia* i da se izvrši poredjenje između pacijenata sa: (i) SD i PB, (ii) pacijenata sa SD bez PB i (iii) zdravih osoba, kontrolna grupa (KG).

Metode: Sprovedena je prospektivna studija slučajeva i kontrola. Izolacija, identifikacija i kvantitiranje gljiva roda *Malassezia* je izvršeno kod 90 pacijenata sa SD: 60 pacijenata sa SD bez PB (SD/P-); 30 pacijenata sa SD i PB (SD/P+) i 70 zdravih osoba koje su činile KG. Uzorci su uzimani pomoću lepljive trake ("tape" metod) sa klinički izmenjene i sa klinički neizmenjene kože, zasejavani na specijalizovanim podlogama (Dixon agar i Leeming Notman agar) i inkubirani. Kod pozitivnih uzoraka je ispitivan broj kolonija – colony forming units (CFU) i vršena identifikacija vrsta roda *Malassezia*.

Rezultati: Kod većine ispitanika registrovan je SD srednjeg (50%) i jakog inteziteta (25,6%). CFU gljiva roda *Malassezia* je bio značajno veći na klinički izmenjenoj koži (CFU=47) i na

klinički neizmenjenoj koži (CFU=30) pacijenata sa SD u odnosu na KG (CFU=18) ($p < 0.01$; $p = 0,05$). Pokazana je značajna razlika u CFU gljiva na klinički izmenjenoj koži (CFU=47) u odnosu na klinički neizmenjenu kožu (CFU=30) pacijenata sa SD. Takođe, gustina *Malassezia* na klinički izmenjenoj koži je bila visoka u grupi SD/P+ (87,3%) i SD/P- (86,7%) grupi. Najveća gustina gljiva (srednja vrednost CFU/tape = 67,8) je nađena na klinički izmenjenoj koži kod 53% SD/P+ ispitanika i kod 21,7% SD/P- ispitanika (srednja vrednost CFU/tape = 31,9) ($p < 0,01$). U SD/P+ grupi registrovano je manje negativnih kultura (13,3%) u odnosu na KG (37%) i SD/P- grupu (31,7%). Gustina gljiva roda *Malassezia* na klinički neizmenjenoj koži u SD/P+ grupi (srednja vrednost CFU/tape = 44,3) je bila značajno veća u odnosu na SD/P- i KG ($p = 0,018$). *M. globosa* je značajno češće izolovana kod SD/P+ pacijenata (42,3%).

Zaključak: Rezultati studije potvrđuju dosadašnje nalaze u kojima je pokazana veza PB i povećanog rasta kvasnica roda *Malassezia*, što se povezuje sa povećanom produkcijom sebuma koje se javlja kod PD pacijenata i stimuliše rast ovih gljiva. Zbog toga, njihova eliminacija može biti od značaja za kontrolu SD. Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

INVASIVE FUNGAL INFECTIONS AT THE DEPARTMENT OF HEMATOLOGY AND ONCOLOGY, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL IN SKOPJE, R. MACEDONIA

Kata Martinova¹, S Kocheva¹, B Coneska-Jovanova¹, Z Antevska-Trajkova¹, A Jovanovska¹, G Mircevska²

¹University Children's Hospital, Clinical Center, Skopje, R. Macedonia; ²Institut for Microbiology and parazitology, Clinical Center, Skopje, R. Macedonia

E-mail: kata_martinova@yahoo.com

Invasive fungal infections (IFI) are a leading cause of morbidity and mortality in cancer patients and in many other immunocompromised patients. Patients more prone to suffer invasive mycoses are found in various clinical settings, including hematology services, transplantation, oncology and intensive care units. The most serious infections afflict patients with hematological malignancy and with prolonged and profound neutropenia. These patients have nonspecific symptoms that make the diagnosis very difficult. Therefore, timely diagnosis of IFI should be made on the basis of a constellation of clinical signs, laboratory finding and confirmatory imaging studies. Detection of fungal elements in the tissue by microscopic examination should be followed by subsequent culture to identify a specific organism, since morphology is not sufficiently specific. Adjunctive non cultural based methods such as antigen assays: β -D glucan (BG) as a pan-fungal marker and Galactomannan (GM) detection, are undergoing clinical validation. DNA detection by PCR is under investigation. These methods are now being implemented for a timely diagnosis of IFI, particularly when tissue sample is not obtained. In our country almost all of these methods for diagnosis of IFI are recently available. Despite this satisfactory improvement in diagnostic procedures for IFI we are faced with therapeutic problems because of the lack of the majority of antimycotic drugs. Fluconazole (for oral

and i.v. use) is available for prophylaxis and therapy in suspected cases. Prophylaxis is introduced in high risk patients for IFI with ALL, AML, post HSC transplant patients and in patients with aplastic anemia and malignant solid tumors during the periods of deep and prolonged myelosuppression. Itraconazole is available on demand, and Voriconazole and Amphotericin are given just in patients who provided them privately or as a continuation of therapy started in an institution abroad. Some possible/proven cases of IFI which were diagnosed and treated in our department will be presented briefly: 2 cases with Candida sepsis (one in a child with aplastic anemia post allogeneic HSCT and another one in a child with ALL), 1 case with Lymphoma Burkitt with pulmonary aspergillosis, one case with Anaemia Cooley post allogeneic HSCT with pansinusitis caused by aspergillosis, one case with AML and relapse with sepsis caused by *Geotrycum* species and the last case a child with Sarcoma Ewing with sepsis caused by undifferentiated molds.

Conclusion: The situation with IFI in our country concerning diagnosis is satisfactory, but we are faced with the problem of obtaining timely and adequate antifungal treatment. It is necessary to revise our attitude for antifungal prophylaxis and treatment according to changed epidemiology of mycoses and recommendations of EORTC/MSG consensus group.

INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE NA ODJELJENJU PEDIJATRIJSKE HEMATO-ONKOLOGIJE U BANJALUCI U PETOGODIŠNJEM PERIODU

Jelica Predojević Samardžić

Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske

E-mail: jelicasp@inecco.net

Ostvareni napredak u liječenju djece sa malignim oboljenjima rezultirao je smanjenjem morbiditeta i mortaliteta vezanim uz samu malignu bolest. Istovremeno, ovi pacijenti su u povećanom riziku od infekcija među kojima su i invazivne gljivične infekcije (IGI). IGI predstavljaju poseban problem zbog teškoća pri postavljanju dijagnoze, skupe i ponekad nedostupne terapije, kao i sve češće prisutne rezistencije gljiva na dostupne antigljivične lijekove. Na odjelu dječije hematologije Klinike za dječije bolesti u Banjaluci u petogodišnjem periodu (2011-2016) liječeno je ukupno 99 djece oboljelih od malignih bolesti, (uzrast 1-18 godina), a IGI je dijagnostikovana kod 2/99 djece (2%). U jednom slučaju se radilo o pneumoniji uzrokovanoj

vrstom *Candida albicans* kod 12. godišnje djevojčice sa akutnom limfoblastnom leukemijom, a u drugom o plućnoj i cerebralnoj aspergilozi kod 16. godišnjeg mladića sa non-Hočkinskim limfomom. Kod oba pacijenta je bila prisutna dugotrajna mijelosupresija i teška granulocitopenija. U oba slučaja pacijenti su liječeni odgovarajućim antigljivičnim lijekovima sa uspjehom. Nedostatak adekvatne mikrobiološke dijagnostike (Manan i Galaktomanan testovi) kao i specifičnih antigljivičnih lijekova (Caspofugin), glavne su prepreke u pravovremenom postavljanju dijagnoze i započinjanju liječenja IGI u manjim pedijatrijskim centrima sa veoma ograničenim finansijskim mogućnostima

DOKAZENE INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE KOD DECE – ISKUSTVA JEDNE SLUŽBE

Miloš Kuzmanović^{1,2}, P. Minić^{1,2}, D. Mičić¹, D. Đokić¹, Z. Vasiljević¹, V. Arsenijević-Arsić^{2,3}

¹Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ³Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Referentna laboratorija za medicinsku mikologiju

E mail: mmilosbg@gmail.com

Uvod: Invazivne gljivične infekcije (IGI) kod pedijatrijskih bolesnika lečenih od malignih oboljenja su potencijalno letalana infektivna komplikacija. Analize uročnika dokazanih IGI i ishod lečenja su u medicinskoj literaturi malobrojni. Činjenica da se autopsije najčešće ne izvode kod bolesnika posle letalnog ishoda zbog progresivnog malignog oboljenja

svakako doprinosi da je broj dokazanih IGI značajno manji, te da podaci kojima raspolažemo ne predstavljaju realno epidemiloško stanje vezano za mortalitet kao posledica IGI.

Ciljevi: Analiza načina postavljanja dijagnoze, etiologije i ishoda lečenja dokazanih IGI kod pedijatrijskih hematoonkoloških bolesnika lečenih u terciarnoj pedijatrijskoj ustanovi.

Metode: Podaci prikazani u radu su prikupljeni retrospektivno u periodu od 2006. do 2015. godine u Službi za ispitivanje i lečenje hemato-onkoloških bolesnika Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“.

Rezultati: Dijagnoza potvrđenih IGI postavljena je na osnovu nalaza hemokultura, kulture sputuma, bronhoalveolarnog lavata i brisa pustuloznih promena kod bolesnika sa radiografskim znacima IGI. Svi bolesnici s dokazanim IGI lečeni su od limfoproliferativnih bolesti. Tokom devetogodišnjeg perioda dijagnoza dokazanih IGI postavljena je kod 15 bolesnika. Dominirali su izazvači iz grupe kvasnica roda *Candida* (7/11 hemokultura).

Po jedan izolat (4/11 hemokultura) je pripadao plesnima: rod *Fusarium*, rod *Penicillium*, vrsta *Aspergillus fumigatus* i neidentifikovana vrsta plesni. Od 11 bolesnika sa dokazanim IGI putem hemokultura kod dvoje je došlo do smrtnog ishoda zbog multiorganske disfunkcije. Dijagnoza invazivne plućne aspergiloze kod jedne bolesnice je dokazana kulturom sputuma (uz tipičnu radiografsku i kliničku sliku), a ishod lečenja je bio povoljan. Kod drugog bolesnika dijagnoza je postavljena brohoskopskim pregledom i analizom lavata, s obzirom na normalnu radiografiju pluća. Postavljena je dijagnoza endobronhijalne aspergilioze, koja se komplikovala masivnom plućnom hemora-

gijom i završila smrtnim ishodom. Kod jedne devojčice je iz uzorka brisa panaricijuma izolovana *Candida krusei*. Takođe, kod jednog bolesnika sa radiografskim nalazom hepatosplenične kandidijaze je izolovana *Candida albicans* iz brisa pustulozne promene, koja se pojavila po oporavku broja neutrofilnih granulocita.

Zaključak: U prikazanoj grupi bolesnika najčešći izazivač dokazanih IGI je bila *Candida albicans*, što opravdava prifilaktičku primenu antimikotika kod dece koja se leče od limfoproliferativnih bolesti. Mali broj dokazanih IGI može se objasniti uobičajenom praksom sprovođenja empirijske i pre-emptivne antimikotične terapije, kao i činjenicom da su kod bolesnika sa izraženom hematološkom toksičnošću intervencije kojima bi se dobio uzorak tkiva za histološku i/ili mikološku analizu kontraindikovane. Iako je analiziran mali broj bolesnika, može se s velikom verovatnoćom zaključiti da su tip terapije (dugotrajna primena kortikosteroida) i agranulocitoza (najveći broj dijagnoza IGI postavljen je tokom indukcione faze lečenja) ključni za razvoj IGI. U ovoj grupi bolesnika nije bilo dece lečene od solidnih tumora koja imaju zdravu koštanu srž. Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

PLESNI RODA *FUSARIUM* – PETOGODIŠNJE ISKUSTVO NAŠEG CENTRA U DIJAGNOSTIKOVANJU I LEČENJU INFEKCIJE KOD ONKLOŠKIH PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA

Jovanka Kolarović^{1,2}, Konstantinidis N^{1,2}, Kaćanski N¹, Radisić B¹, Bumbaroski Z¹,^{3,2} Medic D,⁴ Arsic-Arsenijevic V,^{5,2} Dragovac G.

¹Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine Novi Sad, Služba za hematologiju i onkologiju; ²Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; ³Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za mikrobiologiju; ⁴Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Univerzitet u Beogradu; ⁵Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

E-mail: jovanka.kolarovic@gmail.com

Uvod: Plesni roda *Fusarium* su ubikvitarni mikroorganizmi koji se nalaze u zemljištu, na

biljakama, u organskom otpadu i vodama širom planete. Ove plesni su prevashodno

biljni patogeni, a samo mali broj vrsta izaziva infekcije ljudi. Literaturni podaci ukazuju na porast broja oportunističkih *Fusarium* infekcija u imunokompromitovanih bolesnika, posebno u bolesnika sa hematološkim malignitetima. Povećanoj učestalosti ovih infekcija doprinose primena kortikosteroida i antibiotika širokog spektra kao i prisustvo centralnih venskih katetera, ali i povećano prisustvo ovih gljiva u okruženju.

Cilj rada je da se ukaže na „preteće“ infekcije gljivama roda *Fusarium* kod nas, i njihov značaj za imunokompromitovane pedijatrijske pacijenta, a kroz prikaz serije slučajeva dokazanih infekcija u jednom onkološkom centru.

Materijal i Metode: Prikaz 6 pedijatrijskih pacijenata sa dijagnozom maligne bolesti: dijagnoza akutne limfoblastne leukemije (n 3), akutna mijeloblastna leukemija (n 1), non Hodgkin limfom (n 1) i pilocitičnim astrocitomom (n 1) kod kojih je mikološki dokazana infekcija plesnima iz roda *Fusarium*. Svi bolesnici su lečeni u Službi za hematologiju i onkologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu i svi su imali postavljen centralni venski kateter (Hickman).

Rezultati: Prvih pet slučajeva su se javili u kratkom vremenskom periodu, od novembra 2011. do februara 2012. godine, u dece kod koje je hemioterapija bila u toku. Nadležna epidemiološka služba proglasila je epidemiju, dok se jedan slučaj izolovano pojavio novembra 2015. godine, kod pacijenta nakon dva meseca od završetka hemioterapije. Od 6 navedenih slučajeva, u samo jednom se radilo o generalizovanoj infekciji sa izraženom kliničkom slikom, dok se u ostalih 5 slučajeva radilo o kolonizaciji centralnog

venskog katetera koja je bila asimptomatska ili u nekim slučajevima praćena febrilnošću. Naime, u ostalih 5 bolesnika iz hemokultura uzetih iz centralnog venskog katetera je izolovan *Fusarium*, dok su hemokulture uzete iz periferne vene ostale negativne, a u jednom od ovih slučajeva je *Fusarium* izolovan i iz brisa kože oko katetera. U svim slučajevima je izvađen Hickman kateter. Bolesnici kod kojih je dijagnoza postavljena za vreme epidemije prvo su lečeni vorikonazolom parenteralno prema antimikogramu, a nakon toga peroralno tokom različitog vremenskog perioda. Bolesnik kod koga je u pojedinačnom slučaju otkrivena kolonizacija katetera profilaktički je primao itrakonazol. Ishod je kod svih bolesnika bio povoljan - u bolesnice sa sistemskom infekcijom ista je izlečena, dok u ostalih bolesnika u kojih je postojala kolonizacija katetera nije došlo do generalizacije infekcije.

Diskusija: Analizom epidemioloških podataka, i procesa zdravstvene nege smatramo da je izvor infekcija najverovatnije kanalizaciona mreža pri čemu se ne može zanemariti ni činjenica da su u tom momentu na objektu bili izvođeni obimni građevinski radovi koji su uključivali i zemljane radove. Put širenja infekcije je verovatno aerogeni, a mesto ulaska patogena u organizam centralni venski kateter.

Zaključci: Navedeni slučajevi ukazuju na mogućnost dugotrajne kolonizacije centralnih venskih katetera hialinim plesnima sa mogućom generalizacijom infekcije. Naglašavamo potrebu za brižljivom negom centralnih venskih katetera kako bi se minimalizovala mogućnost kolonizacije i infekcije. Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

IMUNSKI ASPEKTI ODBRANE DOMAĆINA PROTIV *ASPERGILLUS FUMIGATUS*: UVID IZ ANIMALNIH EKSPERIMENTALNIH MODELA PLUĆNE ASPERGILOZE

Milena Kataranovski^{1,2}, I. Mirkov¹

¹Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija; ²Institut za fiziologiju i biohemiju, Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: milena@ibiss.bg.ac.rs

Aspergiloza je zajednički naziv za bolesti izazvane gljivama roda *Aspergillus*, najčešće vrstom *A. fumigatus*. Korišćenje animalnih modela u ispitivanju različitih formi aspergiloze je u velikoj meri unapredilo znanja o patogeni ove bolesti. U ovom radu su dati rezultati ispitivanja imunskih mehanizama rezistencije na plućnu infekciju izazvanu gljivom *A. fumigatus* korišćenjem pacovskog modela. Progresivno uklanjanje infekcije se odigrava tokom sedam dana u miljeu obogaćenom u sadržaju proinflatornih Th1 (IFN- γ) i Th17 (IL-17) citokina (uz inhibiciju Th2/antiinflatornog citokina IL-4), kako u bronhoalveolarnoj tečnosti, tako i u regionalnim limfnim čvorovima. Infiltracija leukocita u pluća i veća produkcija mijeloperoksidaze i reaktivnih vrsta kiseonika, kao i fagocitoze, ukazuje na

značaj efektorskih mehanizama urodjene imunosti za eliminaciju gljive. Povećanje produkcije regulatornog citokina IL-10 govori o potrebi za ovim citokinom u rezistenciji na *A. fumigatus*. Različita efikasnost u uklanjanju infekcije između dva inbredovana soja pacova koja se razlikuju u sposobnosti odgovora na različite nokse, korelira sa razlikama u citokinskom odgovoru kao i u dinamici i intenzitetu efektorskih mehanizama leukocita pluća, što ukazuje na značaj genetskih razlika u rezistenciji/osetljivosti na pulmonarnu aspergilozu. Poznavanje mehanizama imunске odbrane od *A. fumigatus* stvara osnovu za razvoj imunoterapijskih pristupa u tretmanu i sprečavanju aspergiloze.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#173039)

ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA - GLJIVE, KOMENSALI ILI PATOGENI?

Predrag Minić

Katedra pedijatrije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, nastavna baza Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Novi Beograd

E-mail: pbminic@EUnet.rs

Rod *Aspergillus* obuhvata brojne vrste gljiva koje stvaraju spore, a koje se nalazi širom sveta. Spore se šire vazduhom, a udisanje je glavni put kojim dospevaju u disajne puteve gde mogu imati ulogu komensala ili patogena. Patološka stanja obuhvataju sve oblike aspergiloze, a spektar respiratornih poremećaja udruženih sa aspergilozom obuhvata tri

dobro definisane kliničke kategorije: alergijske manifestacije, saprofitnu kolonizaciju i invazivnu, diseminovanu bolest.

Među alergijskim poremećajima, najbolje prepoznat oblik je alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA). To je imunološki posredovana bolest pluća koja se uglavnom javlja kod bolesnika sa astmom i cističnom

fibrozom (CF). Ponavljano udisanje spora *Aspergillus*, pre svega vrste *Aspergillus fumigatus*, dovodi do kolonizacije disajnih puteva koja kod predisponiranih osoba izaziva alergijski odgovor. Spore roda *Aspergillus* se deponuju u viskoznom sekretu u disajnim putevima bolesnika sa CF i astmom. Posle kolonizacije dolazi do germinacije konidija i formiranja hifa. To izaziva sekreciju proteolitičkih enzima koji posreduju u oslobađanju proinflamatornih citokina. Potom dolazi do poliklonalnog odgovora antitela i porasta nivoa specifičnih anti-*aspergilus* antitela IgE, IgG i IgA klase. Imunološki odgovor je primarno Th-2 tipa na šta ukazuje povećano stvaranje Th-2 citokina – interleukina (IL)-4, IL-5, IL-13 i IL-10. Dijagnoza ABPA se postavlja na osnovu velikih i malih kriterijuma koji su razvijeni tokom vremena. Grupa minimalnih esecijalnih kriterijuma obuhvata: 1. astmu; 2. pozitivnu ranu kožnu reakciju na *A. fumigatus*; 3. ukupni serumski IgE > 1000 ng/ml (417 kU/L); 4. povećanje specifičnog IgE i IgG na *aspergillus fumigatus* i 5. centralne bronhiektazije. Ciljevi terapije ABPA obuhvataju:

1. rano prepoznavanje i neodložno lečenje egzacerbacija u cilju prevencije nastanka ili minimizacije već nastalih centralnih bronhiektazija; 2. lečenje astme i sprečavanje ireverzibilnih plućnih promena; i 3. identifikaciju potencijalnog izvora gljiva u spoljašnjoj sredini. U terapiji ABPA se koriste oralni kortikosteroidi, koji su osnov terapije, antigljivični lekovi koji bi smanjivanjem izloženosti *aspergilusu* trebalo da smanje inflamacioni odgovor i minimizuju potrebu za kortikosteroidima. Danas se kao antigljivični lekovi u lečenju ABPA najviše koriste lekovi iz grupe azola i to pre svega itrakonazol, a postoje dobra iskustva i sa primenom skupljih preparata -vorikonazola i posakonazola. Monoklonsko antitelo protiv IgE (omalizumab) je takođe primenjivano u lečenju ABPA i u ograničenom broju kliničkih ispitivanja je registrovano poboljšanje simptoma, plućne funkcije i smanjenja broja egzacerbacija. Pošto još uvek nema randomizovanih kliničkih studija primene omalizumaba u terapiji ABPA, rutinska primena ovog leka se u ovom trenutku ne može preporučiti.

KLINIČKI ZNAČAJ NALAZA GALAKTOMANANA U BRONHOALVEOLARNOM LAVATU KOD RIZIČNIH GRUPA HEMATO-ONKOLOŠKIH PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA

Lidija Dokmanović^{1,2}

¹Univerzitetna dečja klinika, Beograd, Srbija; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: lidija.dokmanovic@udk.bg.ac.rs

Uvod: Invazivne gljivične infekcije (IGI) su značajna komplikacija kod imunokompromitovanih bolesnika, tokom hemioterapije, nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze ili kod dece sa sindromima insuficijencije koštane srži. Mortalitet među ovim bolesnicima, kada dođe do razvoja pulmonalnih infiltrata, dostiže i do 90%. Bronhoalveolarna lavaža (BAL) i transbronhijalna biopsija pluća su značajne metode za dijagnozu IGI, pre svega invazivne *aspergiloze* pluća

(IAP). U pedijatrijskoj hemato-onkologiji, bronhoskopija se najčešće smatra rizičnom intervencijom, a pregled indukovano spolutuma bi mogao da doprinese boljoj dijagnozi IGI respiratornog trakta.

Cilj: Prikazivanje iskustava našeg centra u dijagnostici i lečenju IGI, kao i pregled stručne literature koja se odnosi na IGI u pedijatrijskoj hematolo-onkologiji.

Metod: Navođenje rezultata retrospektivne studije sprovedene u Službi za hemato-

onkologiju Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, od decembra 2007 - decembra 2015. godine, uz revijalni pregled stručne literature iz ove oblasti. Epizoda suspektna na gljivičnu infekciju je definisana kao febrilna neutropenija u trajanju dužem od 4 dana. Za definiciju moguće, verovatne i dokazane IGI koristili smo EORTC/MCG kriterijume iz 2008. godine.

Rezultati i diskusija: Od 491 deteta lečenog od malignih bolesti i sindroma insuficijencije koštane srži u navedenom periodu, u studiju je uključeno 100 dece kod kojih je postojala sumnja na prisustvo IGI ili su se nalazili u grupi visokog rizika za razvoj IGI. Kod njih je registrovano 135 epizoda suspektne IGI od čega 55 epizoda suspektne IAP. CT pregled pluća je obavljen u 42 epizode (76,4%, 42/55), a pozitivan nalaz na CT-u koji ukazuje na IAP je bio prisutan u 20 epizoda (47,6%, 20/42). Serološke analize su rađene u svim epizodama, a u 25 je postojala pozitivnost galaktomana (GM) u najmanje dva uzastopna uzorka

(45,4%, 25/55). Uzorak BAL/indukovani sputum je uzet za pregled u 11 epizoda, a pozitivnost GM je postojala u pet epizoda (45,4%, 5/11). Od 36 epizoda lečenja, 27 (75%, 27/36) je ispunilo kriterijume za verovatnu IGI, šest epizoda (16,6%, 6/36) je ispunilo kriterijume za moguću IGI a tri epizode (8,3%, 3/36) nisu ispunile kriterijume za dijagnozu IGI. Izlečenje je postignuto u 27 (75%, 27/36) epizoda, smrtnih ishoda nije bilo, dok je smrtni ishod zbog progresije osnovne bolesti zabeležen kod 8 bolesnika (23%, 8/35).

Zaključak: Na osnovu dosadašnjih rezultata u kliničkom radu, smatramo da određivanje GM u BAL-u i/ili indukovanom sputumu može značajno doprineti ranom postavljanju dijagnoze IGI pluća i pravovremenom započinjanju odgovarajuće terapije. Sa druge strane, literaturni podaci pokazuju da navedene dijagnostičke metode ne bi značajno izmenile terapijski pristup u ovih bolesnika u eri dostupnosti empirijske antimikotične terapije širokog spektra.

HOW TO CHOSE THE APPROPRIATE MYCOLOGY LABORATORY TESTS FOR DIAGNOSIS OF FUNGAL INFECTION?

Valentina Arsić Arsenijević

Nacional Reference Medical Mycology Laboratory, Institute of Microbiology, Faculty of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Email: arsicval@eunet.rs

Mycology laboratory tests can be used: to confirm diagnosis of fungal infections (FIs); to guide antifungal treatment (susceptibility testing and identification of fungus); to screen/predict/diagnosis FIs.

a) To establish/confirm the diagnosis of a superficial fungal infection (SFI) or invasive fungal infection (IFI) few steps are essential: (i) proper clinical suspicion; (ii) proper sampling procedure and specimens collection and transportation; (iii) choice of laboratory test and (iv) the interpretation.

b) To guide antifungal treatment the fungus species identification and susceptibility test are important for fungus isolated from primarily sterile sites.

c) To screen/predict IFI in high risk patients by investigation of repeated sera or BAL sample are (one or two times a week). The specimens of chose are present on Table 1. (SFI) and in Table 2. (IFI) and should be transported in a sterile container with clinical and demographic patients data form.

Table 1. Specimens if SFI is suspected

Scrapings of scale, best taken from the leading edge of the rash after the skin has been cleaned with alcohol
Skin stripped off with adhesive tape, which is then stuck on a glass slide
Hair which has been pulled out from the roots
Brushings from an area of scaly scalp
Nail clippings, or skin scraped from under a nail
Moist swab from a mucosal surface (inside the mouth or vagina) in a special transport medium
Skin biopsy

Table 2. Specimens IFI is suspected

Whole blood (WB)
Bronholaveolar fluid (BAL)
Cerebrospinal fluid (CSF)
Tissue taken by biopsy (TB) or by intraoperative (IO) procedure

Mycology laboratory diagnostic methods can be based on microscopy, culture, immuno assay or PCR. The sensitivity and specificity of the methods depend on the patients sample quality and applied test protocols.

- a) Diagnostic mycological methods are sometimes insensitive because fungal elements are difficult to find by microscopy, especially if the tissue is very inflamed, so a negative result does not rule out FI, but if it is positive it absolutely confirms FI. Fluorescent staining may enhance detection if fungi are present.
- b) Diagnostic of FI by culture is the most important because of possibility to find out the source of infection and to select the most suitable treatment. Growing the fungus in culture may take one to several weeks, incubated at 25-30°C. Despite the presence of FI a negative culture may arise because: the specimen was not collected properly; antifungal treatment had been used prior to collection of the specimen; there was a delay before the specimen reached the laboratory; the laboratory

procedures were incorrect; the organism grows very slowly or not grows (e.g. *Pneumocystis*).

- c) immuno assays for antibodies and antigen detection is applied if aspergillosis (IgG, IgM, IgE, (galactomannan, candidosis (IgM, IgG, mannan) or cryptococcosis (glucuronoxylomannan) are suspected. To screen/predict or make early diagnosis of IFI in high risk patients repeated sera or BAL sample are necessary (one or two times a week).
- d) PCR is molecular methods which is standardised for diagnosis of dermatophytes and still is under investigation for IFI.
- FIs are unrecognised, undiagnosed and unreported. New innovative and standardised simple sampling protocols and diagnostic tests are needed for doctors and patients. They will enhance the choice of the appropriate mycology laboratory tests for diagnosis of FIs, a diagnosis will be made available to everyone who needs it.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

KAKO IZABRATI ODGOVARAJUĆI ANTIMIKOTIK?

Dragana Janić^{1,2}

Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

Email: dragana.janic@udk.bg.ac.rs

Iako su invazivne gljivične infekcije (IGI) u porastu ima mesta za optimizam zahvaljujući usavršavanju dijagnostike i povećanju palete antimikotika koji nam danas stoje na raspolaganju. O intenzivnom razvoju poslednjih godina u ovoj oblasti najbolje govori činjenica da postoje tri grupe ekspertskih smernica za lečenje IGI. Radi se o smernicama dva naučna društva: ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) i IDSA (Infectious Diseases Society of America) i jedne radne grupe, ECIL (European Conference on Infection in Leukaemia).

Iako se preporuke umnogome poklapaju, razlika ipak ima, što najbolje ilustruje kompleksnost problema lečenja IGI. U svakodnevnoj kliničkoj praksi stoga je jako teško doneti odluku koje smernice treba da se slede. U dva skorašnja rada koji analiziraju pridržavanje smernicama ECIL ili IDSA konstatuje se da svega 34% i 55% pacijenata tj. epizoda leči, od uk-

upnog broja. Autori zapažaju lošije rezultate u infekcijama u kojima lečenje nije bilo usaglašeno sa smernicama. Evidentno je, dakle, da je bolje imati unapred određene planove lečenja, ali se postavlja pitanje koji su razlozi za ovako nisku primenu postojećih smernica.

Sigurno je da je edukacija na svim nivoima značajna za uvođenje smernica u punoj meri u kliničku praksu. Uz to, sve se više pojavljuju argumenti za potrebu za smernicama prilagodjenim lokalnoj epidemiološkoj situaciji. Lokalna epidemiološka situacija odražava distribuciju visoko rizičnih pacijenata, ali i prisustvo određenih vrsta gljiva i njihovu osetljivost na antimikotike, pa može u velikoj meri da diktira upotrebljivost nekih terapijskih preporuka. Na kraju, ali ne najmanje važno je uzeti u obzir farmakoeкономski aspekt terapije koji može da bude od ogromnog značaja, pogotovo u nekim sredinama.

DERMATOFITOZE U ZAPADNOBAČKOM OKRUGU U 2015. GODINI

Snežana Delić, T. Đurović, M. Ogrizović, V. Mašulović, T. Tepšić, I. Popović

Zavod za javno zdravlje Sombor, Centar za mikrobiologiju

Email: mikrobiologija@zzzsombor.org

UVOD: Dermatofiti su keratinofilni mikroorganizmi. Pokazuju poseban afinitet za rožaste strukture kože, dlake i noktiju. Mogu biti geofilnog, zoofilnog i antropofilnog porekla. Geofilne vrste žive u zemlji, zoofilni parazitiraju na različitim životinjama, a antropofilni na čoveku. Sve tri vrste mogu biti uzročnici bolesti kod čoveka, koje su hroničnog toka i značajno utiču na kvalitet života. Za njihovo

pravilno lečenje od velikog je značaja laboratorijska dijagnoza i poznavanje lokalne epidemiologije dermatofita.

CILJ: pokazati incidenciju površnih gljivičnih infekcija izazvanih dermatofitima u Zapadnobačkom okrugu, koji uključuje područja gradova Sombor, Kula, Apatin i Odžaci, koji broji po popisu iz 2011. godine, 188087 stanovnika.

METOD: materijal sa kože i nokta uziman je tehnikom struganja. Dokazivanje dermatofita je vršeno primenom standardnih mikoloških tehnika: (i) mikroskopiranje uzoraka uz dodatak reagenasa kalijum hidroksid (KOH) i/ili *lactophenol cotton blue* (LPCB) rastvora i (ii) kultivisanjem uzoraka na dermatofit test medijum (DTM) agaru i na Sabouraud dekstroznom agaru (SDA). Sve komponente laboratorijskog procesa podrazumevale su internu kontrolu kvaliteta i poštovanje postulata dobre laboratorijske prakse, a u skladu sa akreditacijama Mikrobiološke laboratorije ZZJZ Sombor (ISO 170125 i ISO 9001 standardi).

REZULTATI: ukupno je obrađen 91 uzorak: strugotina kože 48 (52,8%) i nokatne ploče 43 (47,2%). Dermatofiti su izolovani iz 17 (18,7%) uzoraka: 11 (64,7%) uzoraka kože i 6 (35,3%) uzoraka nokatne ploče. Identifikacijom izola-

ta su utvrđena sva tri roda dermatofita, ali je dominirao rod *Trichophyton* koji je izolovan iz 14 uzoraka (koža 8, nokatna ploča 6), dok je rod *Microsporium* izolovan u 2 uzorka (koža) i *Epidermophyton* u 1 uzorku (koža).

ZAKLJUČAK: Iako je analiziran samo jednogodišnji period na relativno malom broju uzoraka (91), ovi rezultati su značajni, jer pokazuju prisustvo dermatofita u ovom regionu, kao i distribuciju njihovih rodova. Značajna je saradnja specijaliste dermatologa i mikrobiologa za unapređenje mikološke dijagnostike i poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite u jednom regionu. U našem slučaju, nakon dugogodišnjeg planiranja uvođenja mikološke dijagnostike, početak rada specijaliste dermatovenerologa u OB Sombor i stručna saradnja su bili ključni za kvalitet mikološke dijagnostike na teritoriji Sombora, Kule, Apatina i Odžaka.

DERMATITISI U INTERTRIGINOZNYM REGIJAMA I KANDIDIJAZA

Isidora Sbutega

Opšta bolnica Bel Medic, Beograd

E-mail: isbutega@gmail.com

Uvod: Inflamacija kože u pregibnim predelima je veoma česta, posebno kod odojčeta i dece mlađe od 2 godine. Usled znojenja i iritacije slične promene se mogu naći i adultnoj populaciji. Većina intertriginoznih dermatitisa je kolonizovana vrstama gljiva roda *Candida*. Najznačajniji faktori koji dovode do intertriginoznog dermatitisa su vlažnost, kontakt sa urinom, fecesom, znojem i mikroorganizmi. Prisustvo navedenih faktora može dovesti do inflamatornog procesa kože u pregibnim predelima. Ova infekcija spada u grupu najčešćih gljivičnih infekcija ljudi. *Candida* spada u oportunističke organizme, a njen rast i razvoj zavisi i od imuniteta samog domaćina. Iako ovo kožno obolje-

nje nije životno ugrožavajuće, ono može da utiče na kvalitet života pacijenta.

Cilj: Utvrditi prevalenciju *Candida* - dermatitisa kod dece i odraslih pacijenata u 6-mesečnom periodu (2015. godine) kod pacijenata Opšte Bolnice Bel Medic.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna analiza medicinskih elektronskih kartona dermatoveneroloških pacijenata Opšte Bolnice Bel Medic za 6-mesečni period (juna-decembar 2015), kod kojih je rađena mikoška analiza brisa kože (kultura na gljivice). Ukupan broj ispitanika bio je 95. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe zavisno od starosne dobi.

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika pedijatrijsku populaciju činilo je 45 ispitanika, kod koje je *Candida* - dermatitis utvrđen kod 35 (77,8%), dok je u adultnoj populaciji bilo 50 pacijenata, a *Candida* – dermatitis je utvrđen kod 35 (70 %) ispitanika.

Zaključak: Utvrđen je visok procenat *Candida*-dermatitisa na osnovu mikološke kulture. Međutim, zbog česte kolonizacije intertriginoznih regija gljivama roda *Candida* potrebno je klinički sagledati neophodnost adekvatnog lečenja.

ANTIFUNGALNA AKTIVNOST ETARSKIH ULJA MEDITERANSKIH BILJAKA PREMA *CANDIDA ALBICANS*

Maja Vukašinović Sekulić¹, M. Rakin¹, M. Bulatović¹, T. Krunić²

¹Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija; ²Inovacioni centar Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Email: vukasinovic@tmf.bg.ac.rs

Uvod: Upotreba antibiotika širokog spektra dejstva, kortikosteroida, imunosupresiva, kao i brojni spoljni faktori koji slabe odbrambene funkcije organizma, intenziviraju rast kvasnice *Candida albicans* i predisponiraju uslove za nastanak kandidijaze. Ova infekcija najčešće se leči antimikoticima i korekcijom načina ishrane što, ponekada, može trajati i više nedelja. Da bi se ublažili negativni efekti koji prate primenu antimikotika, u lečenju kandidijaze sve veća pažnja usmerava se ka proizvodima na bazi etarskih ulja različitih lekovitih biljaka. Etarska ulja antioksidativnim i antimikrobnim delovanjem utiču na brojne fiziološke procese u organizmu, štiteći ga od slobodnih radikala, odnosno razvoja patogenih mikroorganizama što se, i pre otkrića antibiotika, veoma uspešno koristilo u lečenju mnogih infekcija. Etarska ulja su složene mešavine većeg broja jedinjenja, čija biološka aktivnost uglavnom potiče od dva do tri najzastupljenija jedinjenja, dok jedinjenja u tragovima svojim sinergističkim delovanjem dodatno doprinose antimikrobnoj aktivnosti. Literaturni podaci ukazuju da patogeni mikroorganizmi ne razvijaju rezistenciju prema etarskim uljima, što opravdava njihovu primenu u lečenju brojnih infekcija.

Ciljevi: Divlji origano, ruzmarin, bosiljak i divlja žalfija su važne mediteranske aromatične biljke i cilj je bio da se ispita antifungalna aktivnost njihovih etarskih ulja prema soju *Candida albicans* ATCC 10259.

Metode: Antifungalna aktivnost nerazblaženih etarskih ulja divljeg origana, ruzmarina, bosiljka i divlje žalfije, kao i njihovih razblaženja u 96% etanolu, ispitana je agar difuzionom metodom. Dobijeni prečnici zone inhibicije poređeni su sa zonama inhibicije koje daju antimikotik nistatin i 3% rastvor vodonik peroksida. Na osnovu dobijenih rezultata, dilucionom metodom određene su minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) i minimalne fungicidne koncentracije (MFK). Rezultati- Agar difuzionu metoda pokazala je da sva četiri nerazblažena etarska ulja pokazuju antifungalnu aktivnost prema soju *Candida albicans* ATCC 10259. Najjače antifungalne aktivnosti uočene su kod etarskih ulja divljeg origana i bosiljka, kod kojih su prečnici zone inhibicije (44mm, 90 mm) bili širi od zona inhibicije postignutih sa 3% rastvorom vodonik peroksida (40mm) i nistatinom (28 mm). Nešto slabiju antifungalnu aktivnost pokazalo je nerazblaženo etarsko ulje ruzmarina (39mm), dok je najuži prečnik zone inhibicije izmeren kod nerazblaženog etar-

skog ulja divlje žalfije (16,5mm). Razblaženo etarsko ulje divljeg origana zadržalo je jaku antifungalnu aktivnost sve do koncentracije od 6,25%, sa prečnicima zone inhibicije koji su se neznatno razlikovali od prečnika zone postignutog sa nerazblaženim etarskim uljem. Dilucionom metodom je postignut MIK pri koncentraciji od 0,05% etarskog ulja divljeg origana, a MFK pri koncentraciji od 0,1%. MIK vrednosti za etarska ulja bosiljka, ruzmarina i divlje žalfije su bile više nego sa etarska ulja divljeg origana: 0,1% za bosiljak,

0,2% za ruzmarin i 0,4% za divlju žalfiju. MFK je bila 0,5% za bosiljak i ruzmarin i 6,25% za divlju žalfiju (kod koje su uočene i najuže zone inhibicije rasta gljiva agar difuzionom metodom).

Zaključci: Etarska ulja origana, bosiljka i ruzmarina su ispoljila visoku antifungalnu aktivnost za vrstu *C. albicans*. Neophodna su dalja istraživanja koja treba da pokažu da li ona mogu da budu adekvatna zamena standardnim antimikoticima, npr, nistatinu.

KANDIDIJAZA MOKRAĆNE BEŠIKE

Dragan Crnomarković

Urološka klinika Kliničkog centra Srbije

E-mail: mambo@drenik.net

Uvod: kandidijaza mokraćne bešike je čest problem u kliničkoj praksi. O načinu dijagnoze i terapije postoje jasni kriterijumi, ali su nedovoljno poznati široj lekarskoj populaciji.

Cilj: pokazati učestalost ovog problema, faktore rizika i način lečenja i prevencije.

Materijal i metod: Ova retrospektivna studija obuhvatila je analizu podataka pacijenata ambulantno lečenih na Klinici za urologiju KCS.

Rezultati: od 1440 pregledanih pacijenata jedna trećina 480 je imala znakove urinarne infekcije. Od njih 30% (144) je imalo znakove urinarne kandidijaze. Dijagnoza je postavljena mikrobiološki, pregledom urinokultura. Starosna struktura pacijenata je bila 67g±5.4

god. Muški po je dominirao kod 2/3 pacijenata. Faktori rizika u ovoj studiji su bili: prisustvo stalnog urinarnog katetera, šećerna bolest, upotreba kortikosteroida i prisustvo maligne bolesti. Lečenje kandidijaze je vršeno intravezikalnom primenom 2% rastvora nistatina, jednokratno. Kao mera prevencije je preporučena toaleta katetera i povremeno ispiranje 2% rastvorom NaHCO₃.

Zaključak: u skladu sa demografskim podacima o starosnoj strukturi stanovništva, oboljevanju od šećerne i malignih bolesti uz duže preživljavanje, ovaj problem će dobiti sve veći značaj u godinama koje dolaze, zbog čega su bitni pravovremena mikološka dijagnoza i primena odgovarajuće terapije.

UZORKOVANJE MATERIJALA ZA MIKROBIOLOŠKU ANALIZU KOD PACIJENTA SA PROTEZNIH STOMATITISOM

Mirjana Perić¹, R Živković¹, M. Radunović², D. Pavlica², A. Pucar³, V. Arsić Arsenijević⁴

¹Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu - Klinika za stomatološku protetiku; ²Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu - Institut za mikrobiologiju; ³Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu - Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu; ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – Nacionalna referentna laboratorija za uzročnike mikoza, Institut za mikrobiologiju i imunologiju

Email - mirjana.m.peric@gmail.com

Uvod: Protezni stomatitis je često oboljenje kod pacijenata koji koriste zubne proteze. Uglavnom nije praćen simptomima i karakteriše se inflamacijom i eritemom oralne sluzokože koju prekriva zubna proteza. Etiološki faktori za nastanak ovog oboljenja su: loša higijena proteze, stare proteze, neprekidno nošenje proteze, loša retencija proteze, akumulacija i formiranje biofilma bakterija i gljiva i neki sistemski faktori. Glavni uzrok oboljenja je kolonizacija i infekcija *Candida* spp. Mikroorganizmi (najviše *Candida* spp.) koji se adheriraju na sluzokožu i na površinu proteze formiraju protezni plak (biofilm). Kontinuirano gutanje mikroorganizama iz proteznog plaka izlaže pacijenta riziku od infekcije.

Cilj studije je bio da se uporede četiri različite metode uzorkovanja materijala za mikrobiološku analizu kod pacijenata sa proteznim stomatitisom.

Metode: U studiju je uključeno 97 pacijenata kod kojih je klinički dijagnostifikovan protezni stomatitis. Pacijenti su podeljeni u grupe po težini oboljenja (Njutn klasifikacija): I gr=25, II gr=58 i III gr=14 pacijenata. Klinički uzorci za mikrobiološku analizu su za svakog pacijenta prikupljeni na 4 načina: 1) bris oralne sluzokože, 2) bris površine proteze, 3) ispiranje usta sa 9 ml fiziološkog rastvora, 4)

izlaganje proteze ultrazvuku sa 50 ml fiziološkog rastvora (35 kHz-5 min.). Uzorci su odmah zasejavani na Sabouraud dekstroznom agaru i inkubirani 48h na 37C. Identifikacija izolovanih vrsta roda *Candida* je vršena na osnovu izgleda i prebojenosti kolonija, tako što su svi uzorci zasejavani na CROMagar *Candida* podlozi i inkubirani 48h na 37C. Kod kliničkih uzoraka dobijenih metodama ispiranja usta i ultrazvukom proteze moglo je da se izvrši i kvantitiranje *Candida* spp. i odredi CFU (*colony forming units*)

Rezultati: Metoda izlaganja proteze ultrazvuku je pokazala 30 puta više kolonija od metode ispiranja usta. Od 82 pozitivnih uzoraka na *Candida* sp. kod 54 je izolovana samo jedna vrsta roda *Candida*, 28 uzoraka je imalo više vrsta. Kod 71 uzorka je identifikovana *C. albicans*, kod 12 *C. glabrata*, kod 13 *C. tropicalis* i kod 17 *C. krusei*.

Zaključak: Dominantna vrsta kod proteznog stomatitisa u ovoj studiji je bila *C. albicans*. Studija pokazuje da je superiorna klinička metoda uzorkovanja materijala za mikrobiološku analizu kod proteznog stomatitisa ultrazvuk proteze, zatim bris proteze. Bris nepca ne treba koristiti u dijagnostičkom postupku, jer je nisko senzitivno.

ASPERGILOM PLUĆA KOD ADOLESCENTA SA AKTINOMIKOZOM

Milan Rodić, Minić P, Sovtić A, Stojnić N, Vasiljević Z, Đuričić S, Stajević M, Šehić I.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“

Email: milan.rodic73@gmail.com

Uvod: Aspergilom, kao jedan od četiri moguća oblika plućnih manifestacija infekcije gljivama roda *Aspergillus*, se najčešće javlja u prethodno već formiranoj šupljini pluća, nastalaj kao posledica nekrotizirajućeg procesa. Njegova učestalost varira, a u jednoj studiji pacijenata sa kavitacijama nakon tuberkulozne infekcije kretala se do 17%.

Cilj: Prikaz pacijenta sa izuzetno retkim oblikom plućne infekcije komplikovane aspergilomom.

Prikaz slučaja: Adolescent uzrasta 16 godina se javio u regionalni zdravstveni centar zbog kašlja, hemoptizija i gubitka 4kg u telesnoj masi sa mesec dana, bez prateće febrilnosti. Pri prvom pregledu eupnoičan, astenične konstitucije, palpabilnog limfnog čvora u desnoj aksili, oslabljenog disajnog zvuka nad desnim gornjim režnjem. U laboratorijski analizama registruje se ubrzana sedimentacija. Na skeneru grudnog koša uočava se apscesna šupljina promera 6,6x7,1x8cm, uz desnostranu regionalnu limfadenomegaliju (parahilarno, subpleuralno i aksilarno). Bronhoskopski viđena opstrukcija ušća za gornji desni režanj granulacijama i nekrotičnim beličastim sadržajem. Nakon šestonedeljne tuberkulostatske terapije ne

dolazi do radiografskog poboljšanja te je upućen u Institut. Bronhoskopski nalaz je bio nepromenjen. Uzorci bronhoalveolarnog i gastričnog lavata negativni na mikobakterije u direktnom preparatu i u kulturi, ali u biopstatima nekrotične mase viđene *Aspergillus*-like hife. Specifična anti-*Aspergillus* antitela klase IgM i IgG, cirkulišući *Aspergillus* antigen-galaktomanana nisu detektovani u serumu pacijenta, čime je isključena invazivna aspergiloza. I pored dvomesečne primene itrakonazola nije došlo do radiografskog poboljšanja te je učinjeno operativno lečenje. Iz desnog gornjeg režnja uklonjena šupljina veličine teniske loptice, ispunjene kazeoznim sadržajem neprijatnog mirisa. Mikrobiološki izolat ovog sadržaja bio je *Aspergillus flavus*, dok je histološkim pregledom uz specijalna bojenja dokazana mešovita infekcija izazvana rodovima *Actinomyces* i *Aspergillus*. Potom započeto lečenje prirodnim penicilinom uz povoljan terapijski odgovor.

Zaključak: Multidisciplinarni pristup doprineo je postavljanju tačne dijagnoze kod pacijenta čije lečenje najčešćeg uzroka apscesa i aspergiloma pluća nije išlo očekivanim tokom.

ONE YEAR SURVEILLANCE OF CANDIDA BLOODSTREAM INFECTIONS IN NIŠ (SERBIA) TERTIARY CARE HOSPITAL AND ISOLATE CHARACTERIZATION

Nikola Stojanović¹, P. Stojanović^{1,2}, Z. Stojanović-Radić³, V. Arsić – Arsenijević⁴, S. Otašević^{1,2}, P. Randjelović¹, N. S. Radulović⁵

¹Faculty of Medicine, University of Niš, Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Serbia; ²Institute for Public Health Niš, Center of Microbiology, 18000 Niš, Serbia; ³Department of Biology and Ecology, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia; ⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade, dr Subotica 1, 11000 Belgrade, Serbia; ⁵Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia.

Email: nikola.st90@yahoo.com

Introduction: *Candida* spp. frequently cause acquired bloodstream infections (BSI) with a high mortality rate in patients with different comorbidities.

Aim: We analyzed the frequency, infection characteristics, potential predisposing factors, susceptibility to antifungals, biofilm production and other virulence characteristics of *Candida* spp. isolates obtained from a tertiary care hospital in Niš, Serbia, during a one year period.

Methodology: Medical histories, strain isolation, characterization and drug susceptibility, as well as the effect on isolated macrophage function and other virulence features were evaluated. The obtained results were subjected to student-t test and multivariate statistical analyses.

Results: The isolated *C. albicans*, *C. lusitanae* and *C. lipolytica* yielded an annual incidence of 3.65/10⁵ population. Out of eight strains,

two were shown to be strong biofilm producers, one caused haemolysis on blood agar and in two cases macrophages were able to completely eliminate yeast colonies. Chronic kidney disease, diabetes, malignant and other diseases were present in 37.5, 62.5, 50.0 and 75.0%, respectively, in the case group patients. All patients with *Candida* BSI received antifungal therapy (amphotericin B), however hospital mortality was observed in 25%.

Conclusions: Our study showed that the previously established general knowledge on the risk factors and *Candida* strain characteristics can be applicable to single cases or a small group of cases but only to some percent. Knowledge of local epidemiologic patterns permits the design of more specific strategies for prevention and preemptive therapy of *Candida* BSI.

DOKAZANA INVAZIVNA ASPERGILOZA PLUĆA KOD DETETA OBOLELOG OD EWING SARKOMA

Marija Pudrlja Slović, Z. Bekić, L. Paripović, S. Rsovac, S. Dacić, V. Arsić Arsenijević

¹Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; ²Univerzitetna dečija klinika; Institut za javno zdravlje Srbije; Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu;

Email: marija.pudrlja@ncrc.ac.rs

Prikaz slučaja: Kod devojčice uzrasta 3.5 godina je postavljena dijagnoza Ewing Sarcoma presakralne regije sa ishodištem iz omotača spinalnih nerava L5 do S4, intraspinalnom propagacijom tumora i infiltracijom pl. ischiadicusa obostrano. Dopunske dijagnostičke procedure nisu ukazale na diseminaciju osnovne bolesti. Započeto lečenje primenom hemioterapije po protokolu CWS 2009 u regionalnom MC u Niš-u. S obzirom na lokalizaciju i veličinu tumora sprovedena konformalna zračna terapija sarkoma sa TD 40,8 Gy u 24 seanse.

Onkološko lečenje je nastavljeno u KC Niš primenom hemioterapije po započetom protokolu. Na kontrolnom MR pregledu karlice je uočena lokalna progresija bolesti, pa je započeto sekundarno onkološko lečenje primenom sekundarne hemioterapije, a s obzirom na nemogućnost hirurškog lečenja (primila je sedam ciklusa sekundarne hemioterapije).

S obzirom da je došlo do povoljnog terapijskog odgovora na primenjenu sekundarnu hemioterapiju (regresija mekotivne komponente) je sprovedena mega terapija sa transplantacijom periferne matične ćelije hematopoeze. Lečenje je nastavljeno primenom hemioterapije održavanja, kada je uočena progresija bolesti. Planirana protonska radioterapija u inostranom referentnom centru nije sprovedena zbog diseminacije osnovnog oboljenja (plućne metastaze). Devojčica je primila I ciklus hemioterapije III linije (Topotekan, Carboplatinum).

Ubrzo nakon ordiniranja ciklusa hemioterapije dolazi do razvoja duboke mijelosupresije praćene febrilnim sindromom i lošim op-

štim stanjem. Ordinirana antibiotska terapija u više linija (Forcas, Amikacin, Vankomycin, Meropenem) uz Diflukan.

Zbog protrahovane febrilnosti uzeta hemokultura na gljivice. Nakon potvrde gljiva roda *Aspergillus* u hemokulturi sprovedena parenteralna antimikotička terapija shodno antimikogramu (Cancidas, Itraconazol, a potom Vorikonazol iv. a potom per os).

Učinjen kontrolni RTG pluća koji je ukazao na prisustvo promena obostrano po tipu aspergiloma, izraženije desno. Sve vreme sprovedena intenzivna suportivna terapija

Zbog razvoja diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK) i srčane insuficijencije, devojčica je lečena na odeljenju intenzivne nege UDK. Nastavljeno je sa primenom antimikotične terapije, uzet bronhoalveolarni lavat i materijal na gljive poslat na analizu u Referentnu laboratoriju.

Kontrolni CT toraxa, abdomena i male karlice ukazao je na stacionaran nalaz - nepromenjene veličine meta promena u plućima uz i dalje prisutan Tu u maloj karlici manjih dimenzija u odnosu na prethodni CT pregled. Nakon stabilizacije opšteg stanja, sprovedena konformalna zračna terapija presakralnog tumora karlice i tumora sakralne regije (retretman) sa TD 30,6 Gy u 17 seansi. Zračna terapija sprovedena uz dobru subjektivnu i zadovoljavajuću hematološku toleranciju uz intenzivnu suportivnu terapiju. Kontrolni CT toraxa, abdomena i male karlice ukazao na stacionaran nalaz. Tokom hospitalizacije stabilizovana srčana insuficijencija, korigovan elektrolitni disbalans i sprovedena prethodno započeta antimikotična terapija. Kontrolna evaluacija osnovne bolesti ukazala na

stacionaran nalaz na plućima uz regresiju Tu promene u karlici. Sve vreme, zbog prethodno verifikovane aspergiloze pluća, devojčica je dobijala Vorikonazol p.o.

Zaključak: Na osnovu izolovanja gljiva roda *Aspergillus* u hemokulturi je postavljena dija-

gnoza i određena odgovarajuća terapija, koja je imala povoljan ishod. Gljive roda *Aspergillus* e izuzetno retko izoluju u hemokulturi, zbog čega je ovaj slučaj veoma značajan, jer je retko opisan u literaturi.

INCIDENCIJA INVAZIVNE KANDIDIJAZE NA ODELJENJU NEONATALNE INTENZIVNE NEGE INSTITUTA ZA NEONATOLOGIJU U BEOGRADU (2010-2015)

Iris Pejčić¹, G. Antoni², S. Miljenović², M. Ranković Janevski¹, D. Ivanović², V. Arsić Arsenijević³

¹Institut za neonatologiju; ²Institut za javno zdravlje Srbije; ³Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: iris.pejicic@gmail.com

Uvod: Klinička slika invazivne gljivične infekcije (IGI) je nespecifična, ne razlikuje se od infekcija izazvanih drugim patogenima, tako da IGI ostaju neprepoznate i nedijagnostikovane, zbog čega ne postoje tačni podaci o njihovoj incidenciji kod nas i u svetu.

Cilj: Utvrditi incidenciju IGI na osnovu nalaza gljiva roda *Candida* (GRC) u hemokulturama (HK) i analizirati faktore rizika.

Metode: Retrospektivna analiza incidencije IGI kod novorođenčadi primljene u Institut za neonatologiju u periodu 1.1.2010. do 31.12.2015. Dijagnoza IGI postavljena je na osnovu pozitivne HK. Analizirani su faktori rizika: infekcija i hipertenzija majke, način porođaja, prematuritet, asfiksija, primena centralnog venskog katetera (CVK), primena mehaničke ventilacije, antibiotika, parenteralne ishrane, probiotika i flukonazola u profilaktičkim dozama.

Rezultati: U navedenom periodu lečeno je

5044 dece, od kojih je 50,3% bilo gestacijske starosti (GS) ≤ 32 nedelje. Dijagnoza sepse postavljena je kod 1115 (22,1%) bolesnika, a dijagnoza IGI izolacijom GRC kod 27 (0,5%) dece. Najčešći faktori rizika za nastanak IGI bili su: GS ≤ 32 nedelje (74,1%), asfiksija (77,8%), dugotrajna primena antibiotika (77,8%) i parenteralne ishrane (70,3%), CVK (55,5%), mehanička ventilacija (59,2%) i lečenje u odeljenju intenzivne nege (63%).

Zaključak: Incidencija IGI na osnovu pozitivnih HK u periodu 2010-2015 kod naših bolesnika je bila 0,5%. S obzirom na nisku senzitivnost HK za dijagnozu IGI, potrebni su i drugi dijagnostički biomarkeri gljivičnih infekcije, koji bi imali veću senzitivnost i specifičnost za dijagnozu invazivne kandidijaze kod neonatusa.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

NALAZ RANIH LABORATORIJSKIH BIOMARKERA GLJIVA GALAKATOMANANA I MANANA KOD PACIJENATA UNIVERZITETSKE DEČIJE KLINIKE BEOGRAD (2008-2015)

Goran Milošević¹, J. Kovačević¹, J. Lazić^{1,2}, P. Rodić^{1,2}, L. Dokmanović^{1,2}, N. Krstovski^{1,2}, A. Trajković³, D. Janić^{1,2}, V. Arsić Arsenijević³

¹Univerzitetna dečja klinika, Beograd, Srbija; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija; ³Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija;

e-mail: goran.milosevic@udk.bg.ac.rs

Uvod: Invazivne gljivične infekcije (IGI) predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod imunokompromitovanih pedijatrijskih bolesnika. Uspešno lečenje zavisi od rane i tačne laboratorijske dijagnoze koja određuje antimikrobnu terapiju. Rani laboratorijski biomarkeri, galaktomanana (GM) i manana (MN), su danas značajni za dijagnozu IGI.

Cilj: Analizirati značaj ranih laboratorijskih testova GM i MN u dijagnostici IGI.

Metod: Retrospektivna studija je sprovedena u Nacionalnoj referentnoj laboratoriji za uzročnike mikoza, Instituta za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u osmogodišnjem periodu (januar 2008 - januar 2016). Analizirani su rezultati galaktomanan i manan antigena rađenih na uzorcima upućenim iz Univerzitetske dečje klinike u Beogradu (UDK).

Rezultati: U posmatranom periodu je analizirano 176 pacijenata UDK kod kojih je postojala sumnja na prisustvo IGI ili su se nalazili u grupi visokog rizika za razvoj IGI. Analizirano je ukupno 819 uzoraka biološkog materijala (serum, BAL i/ili indukovani sputum). GM antigen je urađen na 679 uzoraka (83%, 679/819), a pozitivan rezultat je registrovan u 65 uzoraka (9,5%, 65/619). MN je urađen na 679 uzorka, a pozitivan rezultat je registrovan u 103 uzorka (15,2%, 103/679). Granične rezultate za GM je imalo 15, a za MN 16 uzoraka (2,2%).

Zaključak: Rani laboratorijski biomarkeri, GM i MN, su značajni za dijagnozu IGI u pedijatrijskoj populaciji, ali je neophodna njihova dalja evaluacija i interpretacija, kako u odnosu na lokalnu epidemiologiju, osnovnu bolest, tako i u odnosu na uzrast pacijenata sa IGI. Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

CANDIDAEMIA AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY TESTING IN NEONATES, CANCER AND STROKE PATIENTS

Slavica Dacić, Lj. Pavlović, D. Ivanović, Z. Zrnić

Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanović Batut“

e-mail: dacicsslavica@gmail.com

Introduction: Invasive infection due to *Candida* species is mainly a condition associated with medical progress, and is widely recognized as a major cause of morbidity and mortality in the healthcare environment. Candidaemia has an attributable mortality of 15-35% for adults and 10-15% for neonates. There are at least 15 distinct *Candida* species that cause human disease, but more than 90% of invasive disease is caused by the 5 most common pathogens, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. *C. albicans* is the most frequent species, but considerable differences are found between the number of cases caused by *Candida* non-*albicans* species.

Objectives: The aim of this study was to establish distribution pattern and antifungal susceptibility profile of *Candida* species isolated from blood cultures of neonates, cancer and stroke patients sent for mycological examination.

Methods: A retrospective review of neonatal, cancer and stroke patients reports of mycological blood culture results from the Institute of Public Health of Serbia laboratory information management system for the period from 2011-2015 was conducted. All yeasts isolated from blood cultures were identified using a commercial yeast identification kit. Antifungal susceptibility testing of the yeast isolates to five different antifungal agents (amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole, and voriconazole) was also performed using a commercial antifungal susceptibility test.

Results: Twenty-four *Candida* primoisolates (16,1%) were recovered from one hundred and forty-nine neonatal blood specimens with twenty-one isolates belonging to the *C. albicans* species, one to *C. glabrata* and two

to *C. dubliniensis*. One *Candida* primoisolate (*C. glabrata*) were recovered from ninety one cancer patient blood specimens which comprises 1,1%, while two *Candida* primoisolates (both *C. glabrata*) were recovered from five stroke patient blood specimens which comprise 40,0%. Out of twenty-one *C. albicans* neonatal isolates one was resistant to fluconazole and itraconazole, both *C. dubliniensis* isolates were susceptible to all antifungal agents tested, while *C. glabrata* neonatal isolate showed intermediate susceptibility to itraconazole and was susceptible to other four antifungal agents. *C. glabrata* cancer patient isolate was resistant to flucytosine, fluconazole, itraconazole, and voriconazole, and was sensitive only to amphotericin B. One *C. glabrata* stroke patient isolate was susceptible to all antifungal agents tested while the other *C. glabrata* isolate showed resistance only to itraconazole.

Conclusion: *C. albicans* was the dominant species in neonatal blood samples sent for mycological examination and generally remains susceptible to antifungal agents, but on the other hand, there is a concern about the appearance of one isolate resistant to fluconazole and itraconazole. We also observed that this species has not been isolated in other patients. *C. glabrata* isolate recovered from cancer patient showed susceptibility only to amphotericin B while the other *C. glabrata* isolate recovered from stroke patient showed resistance to itraconazole indicating the necessity of performing antifungal susceptibility testing on all invasive fungal isolates. Local data on the susceptibility of invasive *Candida* species to antifungal drugs can assist the clinician in deciding which antifungal drug to apply before receiving the antimycogram results.

FAVOURABLE OUTCOME OF HEPATOSPLENIC CANDIDIASIS IN A PATIENT WITH ACUTE LEUKAEMIA

Nataša Čolović^{1,2}, Arsić V¹, Suvajdžić N^{1,2}, Đunic I^{1,2}, Tomić D^{1,2}

¹Medical faculty, University of Belgrade; ²Clinic of haematology, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

E-mail: natasacolovic73@gmail.com

Introduction. Fungal infections are the most frequent in patients receiving antibiotics for a long period of time and in immunocompromised patients. Patients with acute leukemia are submitted to strong chemotherapy regimen in order to achieve bone marrow aplasia. For that reason, those patients become immunocompromised and so liable, at first to bacterial infections from which they have to be protected with antibiotics until their number of leucocytes become sufficient to protect them from infections. At later stage these patients are liable to fungal infections, of which the *Candida* spp. is the most frequent. Visceral candidiasis that involve liver and spleen is one of the greatest dangers for these patients. Clinically, it is presented with prolonged temperature that do not react on antibiotics.

Case outline: A 53 year old patient with acute myeloid leukemia submitted to standard chemotherapy regimen achieved complete remission, but developed febrile neutropaenia that did not react on antibiotics. So, he was supposed of having fungal infection. CT scan of the abdomen was performed showing multiple small lesions of the liver and spleen looking like microabscesses.

Haemocultures, both on bacterias and fungi were negative. Serological testing of *Candida albicans* mannan antigens showed strongly positive reaction after first negative findings. In accordance with CT finding, these test results were understood as a additional proof of probable hepatosplenic candidiasis. The patient was submitted to antimycotic therapy that required three months treatment until the febrility gradually disappeared as well as the changes on liver and spleen on CT scan. The favorable outcome of antifungal treatment seems to be the final proof that the diagnosis of this fungal infection was right.

Conclusion: In patients with prolonged febrile neutropenia that do not react to antibiotics, fungal infection has to be consider. If imaging techniques are in favour of multiple lesions of the liver and spleen, hepatosplenic candidiasis has to be seriously taken into consideration, in spite of possible negative haemocultures on fungi. Positive serological tests of *Candida*-biomarkers should be considered as probable hepatosplenic candidiasis. The antifungal treatment must be prolonged until the temperature ceases as well as the changes on liver and spleen disappear.

EVALUATION OF SAMPLING ASSAYS FOR INDUCTION OF SINONASAL SECRETIONS AND FOR THE FUNGI RECOVERY FROM THE SINUSES

Valentina Arsic Arsenijevic^{1,2}, A. Barac^{1,2}, M. Pekmezovic^{1,2}, Z. Rakovic³, V. Tomić Spirić^{2,4}

¹Institute of Microbiology and immunology; ²School of Medicine University of Belgrade; ³School of Dentistry University of Belgrade, ⁴Clinic for Allegrology Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Email: arsicval@eunet.rs

Introduction Fungi are ubiquitous, found mainly in air, dust, soil, plants and decaying organic material but degree of fungal exposure appears to vary based on environmental conditions. There is a great interest related to indoor fungi and upper respiratory tract diseases but the main problem is 'evidence based diagnosis' confirmed by mycology examination. Traditional methods for fungal detection, such as nasal swab, show low sensitivity and specificity, while the sampling of sinus mucine and tissue is complex and invasive. It results in the needs for developing protocols for representative samples selection and proceeding in order to improve detection of fungi from the sinuses.

Aim We focused on: (i) CRS patients and developing of personalized approach for prediction of FRS and (ii) standardization of diagnostic protocols which could improve detection of fungi from the sinuses.

Material and Methods During 2014th we done clinical and mycological examinations on 157 CRS patients: 43 with nasal polyps (NP) underwent surgery and 112 without surgery. According to obtained data 10 'major' CRS criteria were selected as key FRS predictors ("FRS index"). We developed two types of sampling procedures that shown high sensitivity and specificity for fungal detection from the sinuses: (i) NP tissue obtained by surgery and proceeded to single cell suspension (SCS) and (ii) sinus mucine obtained after nasal cavum pretreatment in aim to remove nasal microbiome followed by induc-

tion of sino-nasal secretion (ISNS) and concomitant sampling by lavage and aspiration (ISNS_comb method).

Results SCS and ISNS comb methods significantly enhance detection of relevant fungi from the sinuses, compared to nasal swab methods and/or cytology. The positive fungal findings we highest in patients with recalcitrant NP (42%), followed by CRS patient without surgery (25%) and NP (23%). ISNS comb method showed the highest sensitivity and specificity (89%, 96%; respectively) and PPV and NPV (94%,93%; respectively), according to developed "FRS index". Based on these data we showed prevalence of CRS in Serbia 13.8% and prevalence of FRS 2.8%. Out of 43 patients with NP 10 had positive fungal finding: *A. flavus*, *A. niger* and *Alternaria alternata*. Out of 112 patients without surgery 28 had positive fungal finding: *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*), *Penicillium*, *Cladosporium*, *Rhizopus*, *Alternaria* and *Fusarium*.

Conclusion ISNS_comb method showed the highest sensitivity and specificity (89%, 96%; respectively) and PPV and NPV (94%,93%; respectively), according to developed "FRS index". Applying the new and sample method could improve detection of fungi from the sinuses. It could be important for timely detection of indoor molds from the sinuses, as 'hidden-killers' in high risk patients.

Finansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (#175034)

