**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 12**

**МИКОЛОГИЈА**

**УВОДНО ПОГЛАВЉЕ О ГЉИВАМА И МИКОЗАМА**

Гљиве припадају посебном царству живих организама (царство Гљива), а класификују се на основу начина сексуалне и асексуалне репродукције, морфологије, животног циклуса, и, у извесној мери, физиологије. Царство Гљива обухвата најмање 100.000 врста распрострањених широм света. Слободноживеће су у природи из које настају. Неке гљиве су део нормалне флоре човека. Већина гљива се налази у природној средини, а мање од 1% њих узрокује болести људи. Кључна улога гљива је да разлажу органски отпад у животној средини; због тога, могу изазвати велике штете на тканинама и храни. Гљиве се комерцијално користе у многим процесима ферментације, за производњу антибиотика и деривата стероидних хормона.

Гљиве су еукариоте са дефинисаним једром окруженим једарном мембраном, ћелијском мембраном која садржи липиде, гликопротеине и стероле; митохондријом; Голџијевим апаратом; рибозомима везаним за ендоплазматски ретикулум; и цитоскелетом са микротубулима и микрофиламентима. Стероли који чине ћелијску мембрану гљива се углавном састоје од **ергостерола**, док се ћелијска мембрана сисара доминантно састоји од холестерола. Гљиве имају ћелијски зид који је направљен од хитина, манана и глукана. Ћелије сисара немају ћелијски зид, а ћелијски зид бактерија и биљака се значајно разликују од ћелијског зида гљива.

У природи, већина гљива за себе обезбеђује хранљиве састојке из трулих материја. Гљиве захтевају егзогени извор органског угљеника за раст. За разлику од биљака, гљиве немају хлорофил и не врше фотосинтезу. Скоро све гљиве су строги аероби. Иако гљиве присутне у спољашњој средини могу да толеришу екстремне температуре, оптимална температура за гљиве које изазивају болести људи је од 35°С до 37°С.

Гљиве које изазивају болести људи имају два главна облика (две форме): **једноћелијски облици** названи **кваснице** и **вишећелијски филаментозни облици** звани **плесни**. Кваснице су једноћелијске гљиве овалног или сферичног облика. Већина квасница се деле пупљењем (асексуално), а пупољак се зове **бластоконидија** (Сл. 1). На агару, кваснице формирају влажне колоније које су сличне, али већe од бактеријских колонија (Сл. 2). Плесни расту као микроскопски, рагранати, кончансти филаменти. Филаменти, обично пречника 2 до 10 микрометара који се називају **хифе. Маса хифа** се означава као **мицелијум**. Хифе су или ,,подељене (септатне)" (подељене преградама или попречним зидовима вертикално на дужину хифе) или ,,неподељене (несептатне)" (вишеједарне гљиве без попречних зидова) (Сл. 3). На агару, део мицелијума ураста у агар да обезбеди хранљиве материје за ваздушне хифе да формирају неправилан (енгл. *fuzzy*) изданак или буђ изнад површине агара (Сл. 4). Ваздушнe хифе обезбеђују подршку за репродуктивне структуре мицелија. Многе патогене гљиве имају оба облика раста и могу постојати као кваснице или плесни. Овај феномен се назива **диморфизам**, а промена облика се често јавља када слободноживећи организам зарази живог домаћина. Код већине гљива које изазивају системске инфекције људи, форма плесни се налази у спољашњој средини, а квасница се налази у ткиву.

Гљиве се размножавају асексуално или сексуално. **Асексуалне** репродуктивне структуре се називају **конидије**. Изглед конидија енормно варира и користи се за идентификацију гљива (Сл. 5). Конидије могу да се формирају на врховима растућих хифа, на специјализованој структури названој конидиофора, директно на хифи, или унутар саме хифе. **Сексуална** репродукција се обично одвија кроз настанак **спора** које су често формиране као сложене структуре.

**Гљивичне инфекције** (**микозе)**

Гљиве изазивају болести човека или покретањем инфламације или директно, деструкцијом или инвазијом ткива. По својој локализацији **гљивичне инфекције** или **микозе** могу бити суперфицијалне (површинске), кожне, подкожне и системске.

**Гљивичне инфекције** се обично класификују на основу захваћеног подручја тела, или на основу настале инфекције, радије него на основу таксономских критеријума који нису значајну у клиничком раду.

* **Опортунистичке микозе** су узроковане гљивама које изазивају по живот опасне системске болести готово увек само код имунокомпримитованих пацијената.
* **Поткожне микозе** су група гљивичних обољења у којима је захваћена кожа, поткожно ткиво и лимфатици.
* **Суперфицијалне и кожне микозе** су честе гљивичне инфекције ограничене на кожу и структуре коже.
* **Ендемске микозе** су инфекције изазване патогенима који су присутни на одређеном географском подручју. Узроковане су "правим" патогенима, способним да изазову озбиљне системске инфекције код здравих особа.

**Природно станиште**

Већина гљива живи слободно у окружењу, и људи се са њима сусрећу случајно у току свакодневног живота. Неколико гљива које су важни патогени људи, расту само у одређеним географским подручјима, тако да су само људи који бораве у тим подручјима под ризиком за настанак инфекције. Остале гљиве су убиквитарне, има их свуда у окружењу, и здрави људи, иако су стално изложени, немају никакве последице. Међутим, значајно имунокомпримитовани пацијенти могу развити прогресивну фаталну инфекцију након излагања наизглед безазленим гљивама широко распрострањеним у природи. Други извор патогених гљива је нормална људска флора. Ове гљиве, углавном кваснице, могу да постану патогене и да изазову озбиљну дисеминовану инфекцију имунокомпромитованих особа.

**Улазак у домаћина**

Урођена имуност на патогене гљиве је снажна код већине људи, о чему сведочи и чињеница да је највећи број гљивичних инфекција има благу клиничку слику или спонтано пролази. Интактна кожа и слузокожа представља прву баријеру инфекцији. Континуирана замена епителних ћелија, масне киселине, као и низак рН су важни фактори у резистенцији домаћина на патогене. Поред тога, бактеријска флора коже и слузокоже такмичи се са гљивама и омета њихов раст. Промене у балансу нормалне флоре употребом антибиотика или промене у исхрани дозвољава гљивама, као што је *Candida albicans*, да се умножавају, чиме се повећава могућност њиховог уласка у организам и настанак инфекције. Оштећење природних баријера повредом или страним телима дозвољава улазак гљива у стерилне области тела.

**Ширење инфекције и мултипликација**

Реакција ткива на присуство гљива варира у зависности од врсте, места пролиферације, као и трајања инфекције. Неке микозе одликује слаб инфламацијски одговор који не елиминише гљиве. Међутим, гљиве обично нису веома вирулентне и обично не узрокују озбиљну болест. У принципу, неспецифични имфламацијски одговор је од критичног значаја за елиминисање гљива. Неутрофили фагоцитују и убијају гљиве, што представља примарни механизам којим се спречава успостављање многих гљивичних инфекција. Тежа болест, изазвана опортунистима, попут *Candida*-е и *Aspergillus*-а, се јавља код пацијената са ниским бројем неутрофила или поремећајем функције неутрофила, као што је хронична грануломатозна болест. Гљиве које су превелике за фагоцитозу се убијају другим механизмима. Уместо ингестије и дигестије филаментозних гљива, фагоцити се линеарно распоређују дуж површине хифа и луче лизозомалне ензиме који оштећују гљиве. Антитела играју улогу у елиминацији гљива из организма јер олакшавајући фагоцитозу учешћују у убиству екстрацелуларних филаментозних гљива и квасница. Улога антитела у одбрани од гљива је мала. Целуларни имунски одговор је најважнији у одбрани од гљива. Неколико важних хуманих патогена може да опстане у макрофагима и да не буду убијени све док се не активира специфични Т ћелијски имунски одговор. Клиничко запажање да су пацијенти оболели од AIDS-a, који имају смањен број CD4+ лимфоцита, посебно склони обољевању од инвазивних и озбиљних системских гљивичних болести, потврђује значај ћелијске имуности у борби против гљива.

**Механизам оштећења**

Као и у свим инфекцијама, исход одређује вирулентност микроорганизма, величина инокулума и стање имунског система и одбране домаћина. Оштећење ткива и органа зависи од врсте узрочника и настаје или као резултат директне инвазије гљива, чиме се оштећују виталне структуре, или токсичним ефектима инфламацијског одговора. Није уочено да гљиве које инвадирају ткива луче токсине штетне по домаћина.

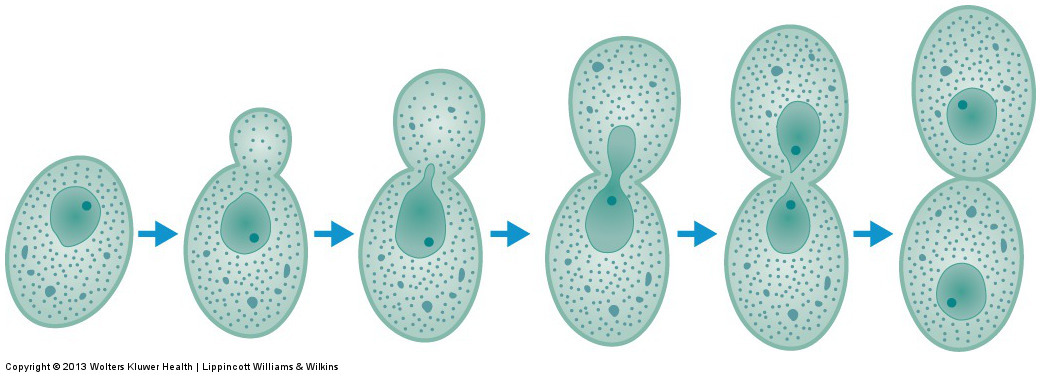
**Дијагноза**

Гљивична инфекција се дијагностикује у лабораторији **директном микроскопијом, хистопатологијом, култивисањем, серологијом и детектовањем антигена**. Неке гљиве могу бити идентификоване директном испитивањем телесних течности или гнојних материјала. При директном испитивању, 10% калијум-хидроксид се користи да разгради остатке ткива, тако да могу да се посматрају гљиве чији су ћелијски зидови остали нетакнути, или флуоресцентне боје, као што je *calcofluor white*, која се везује за хитин и служи да истакне ћелијски зид гљивица. Током хистопатолошког испитивања, посебне боје су обично потребне за откривање гљива, морфолошке карактеристике су довољно препознатљиве за неке гљива, што може да помогне у њиховој идентификацији. То је посебно користно у дијагностици озбиљних системских инфекција, пружајући непосредан и поуздан начин за идентификацију узрочника.

Патогене гљиве се могу изоловати из заражених ткива методом култивисања. Генерално гледано, раст гљива у нормално стерилним регијама тела увек указује на инфекцију. Култивисање клиничких узорака увек не резултира порастом гљива, и неким медицински важним гљивама су потребне недеље да порасту. Тако, се код тешко оболелог пацијента, култивисање користи у циљу потврде дијагнозе, али се не чекају резултати култивисања ни за постављање дијагнозе ни за започињање терапије. С друге стране, неке патогене гљиве су убиквитарне, присутне свуда у окружењу, или су део нормалне флоре људи, за те гљиве, раст у лабораторији не указује увек на инфекцију, али може да укаже на контаминацију или колонизацију. Када гљиве порасту у култури, користе се различите морфолошке карактеристике ради идентификације различитих врста. Идентификација антитела у серуму на гљивичне антигене је корисна у дијагностици неколико ендемских микоза али је ретко корисна у дијагностици опортунистичких гљивичних инфекција. Откривање гљивичних антигена у телесним течностима, урину и серуму се показало као осетљива и специфична метода за дијагнозу неких опортунистичких гљива, као и неколико ендемичних микоза. PCR техникa, која се тренутно ретко користи, ће се вероватно показати као корисна метода у будућности.

**Терапија**

Све гљивичне инфекције не захтевају лечење. За оне инфекције које захтевају лечење системским антимикотицима, токсичност је проблем, јер гљиве са ћелијама сисара деле многе метаболичке путеве и структуре које су на мети антигљивичних лекова. У поређењу са антибиотицима, број ефикасних антигљивичних лекова је прилично мали.

****

**Слика 1: Размножавање квасница пупљењем**. Пупољци се зову бластоконидије.

****

**Слика 2: Колоније *Candida*-е *albicans*, типичне кваснице, које расту на крвном агару.**

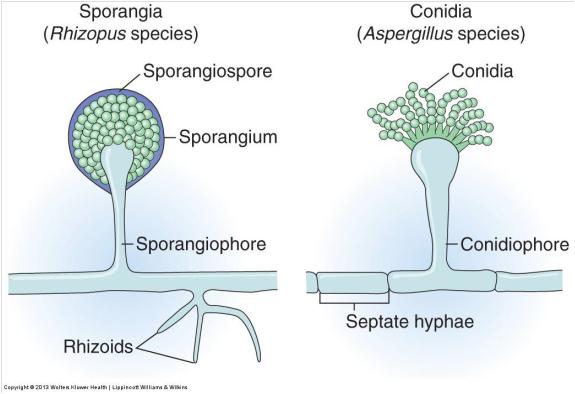
****

**Слика 3: Хифе. А.** Хифе које имају септе, имају протоплазму прекинуту ћелијским зидовима.

**Б.** Хифе које су без септи имају континуирану протоплазму са више једара**.**

****

**Слика 4: Раст плесни на агар подлози**. Уочите неправилан (енгл. *fuzzy*) раст (ваздушне хифе) изнад површине подлоге.

****

**Слика 5: Морфологија плесни**: Плесни могу да имају различите форме, почевши од базичне структуре хифа које могу да диференцирају у различите репродуктивне структуре (конидије и споре). Приказане су две честе врсте плесни: *Аspergillus* и *Rhizopus* које могу да инфицирају људе.

**OПОРТУНИСТИЧКЕ ГЉИВИЧНЕ ИНФЕКЦИЈЕ**

Опортунистичке гљиве се не сматрају правим патогенима јер изазивају болест само у условима ослабљеног имунског одговора. У опортунистичке гљиве се убраја велики број различитих гљива. Најчешће су 3 врсте: *Candida*, кваснице које су део нормалне микрофлоре човека, *Criptococcus*, кваснице које се налазе у окружењу, и *Aspergillus*, плесни свеприсутне у окружењу. У овом поглављу су обрађене гљиве и плесни из рода *Mucorales* и *Pneumocystis jiroveci*, које узрокују озбиљне инфекције имунокомпромитованих пацијената. Већи ризик за обољевање од опортунистичких гљивичних инфекција имају имуносупримирани пацијенти, оболели од малигнитета крви и солидних органа, пацијенти којима су трансплантиране матичне ћелије хематопоезе, неутропенични пацијенти, инфицирани HIV-ом и пацијенти који примају кортикостероиде или друге имуносупресивне лекове. Остали фактори ризика су велике ране од опекотина, трауме, инсертовани централни венски катетери, терапија антибиотицима широког спектра, парентерална исхрана, дијабетес, бубрежна инсуфицијенција која захтева дијализу, и прерано рођење.

***Candida***

**Кандидијаза**

**Основне карактеристике узрочника**

У род *Candidа* се убрајају кваснице округлог или овалног облика које се репродукују формирањем пупољака или бластоконидија (Сл. 6). Имају потенцијал да формирају хифе *in vivo*, што се уочава у инвазивним инфекцијама изазваних неким, али не и свим врстама *Candidа-е*. Најважнији члан рода је *Candida albicans*, која колонизује људе и одговорна је за већину дијагностикованих инфекција. Друге врсте значајне у клиничкој пракси су *Candida glabrata*, отпорна на неке антифунгалне лекове и *Candida parapsilosis*, чест узрочник инфекцијама повезаних са употребом централног венског катетера.

**Природно станиште**

*Candida* гљиве колонизују гастроинтестинални тракт, од уста до ректума, вагину и кожу. Већина инфекција су **ендогене** - што значи да потичу од нормалне флоре домаћина. Поред имуносупримираних пацијената, посебно оних са неутропенијом, ризик за развој кандидијазе постоји и код пацијената у јединицама интензивне неге. Фактори ризика укључују примену антибиотика широког спектра, бубрежну инсуфицијенцију која захтева дијализу, инсертован централни венски катетер и парентералну нутрицију.

**Улазак у организам**

*Candida* гљиве не изазивају инфекцију уколико је екосистем микрофлоре очуван. Најчешћи разлози за поремећај нормалне флоре су коришћење антибиотика широког спектра, што омогућава *Candida*-ама да се умножавају на слузници, и мацерација коже, што такође омогућава умножавање узрочника и ширење инфекције. Смањен Т-ћелијски имунитет омогућава пролиферацију *Candida* на површини слузница. Околности које омогућавају продор *Candida* из црева у крвоток укључују неутропенију и коришћење хемотерапеутских агената који уништавају баријеру слузнице црева. *Candida-е* такође могу доспети у крвоток путем централног венског катетера.

**Ширење инфекције и мултипликација узрочника**

Т лимфоцити представљају главну одбрану домаћина од кандидијазе јер Т ћелијска имуност ,,држи под контролом“ *Candida-е* на површини слузокожа. Пацијенти са узнапредовалом HIV инфекцијом и малим бројем CD4+ лимфоцита често развијају орофарингеалну и вагиналну кандидијазу. Упркос значајној пролиферацији *Candida-е*, не дешава се инвазија преко слузокоже. Неутрофили спречавају инвазију кроз слузнице и последично ширење инфекције. Моноцити и макрофаги имају мање важну улогу у фагоцитози и убијању *Candida*. Изгледа да антитела немају значај у одбрани од кандидијазе. Код неутропеничних пацијената, *Candida-е* се хематогено дисеминују у многе органе, нарочито у очи, бубреге, срце, мозак, јетру и слезину.

**Механизам оштећења**

Кандидијаза слузница се карактерише присуством адхерентних беличастих плакова на орофарингеалној и вагиналној слузници (Сл. 7) . Ове промене се називају **сор** (енгл. *thrush*) и нису болне. Пролиферације *Candida-е* у топлим, влажним деловима коже, посебно у препонама и испод дојки се називају **интертригинозна кандидијаза**, а код беба, **пелена осип**. У свим овим стањима, дубља ткива нису оштећена, и пацијенти немају дугорочне последице. Дисеминована инфекција се може манифестовати као необјашњива грозница, сепса, или дисфункција органа. **Кандидемија** је понекад једина манифестација ширења инфекције, а када су захваћени висцерални органи, уобичајен хистопатолошки налаз је један или више **микроапсцеса** у захваћеним органима. Клиничке манифестације инфекције зависе од тога који су органи инфицирани. **Менингитис, хориоретинитис** са последичним **витритисом, хепатоспленични апсцеси** и **остеомијелитис кичменог стуба** су уобичајене компликације дисеминоване кандидијазе. **Ендокардитис** се често јавља на вештачким залисцима.

**Дијагноза**

Постављање дијагнозе кандидијазе слузница је једноставно. Стругањем лезија се уочавају пупољци квасница и често псеудохифе (издужени пупољци везани један за други), а у култури узорка расту *Candida-е*. Инвазивну кандидијазу је теже потврдити. Раст *Candida-е* изоловане из органа која она нормално колонизује не помаже у потврђивању инвазивне кандидијазе. Култура крви је најједноставнија техника за документовање дисеминоване инфекције, али ова метода није сензитивна. Биопсија инфицираних ткива показује инвазију комбинације кваснице са пупољцима и хифа, што је карактеристично за кандидијазу (Сл. 8), док пораст *Candida-е* у култури узорка потврђује налаз. *Candida-е* добро расту на крвном агару или на *Sabouraud* агару. *C. albicans* се може разликовати од осталих врста кандиде јер се за неколико сати уочавају тзв. герминативне цеви (енгл. ,,*germ-tube*“), издужени пупољци квасница, у условима када је ова квасница изложена телећем серуму. Идентификација других врста *Candida* у зависности од искоришћености шећера може да траје још неколико дана, али постоје и тзв. брзе идентификационе методе које се све више користе и омогућавају бржи и одговарајући избор антигљивичних лекова.

**Терапија и превенција**

Кандидијаза слузница и интертригинозна кандидијаза се лече локално, применом антифунгалних масти и прашкова. Ипак, уколико је велика површина слузокоже захваћена, могућа је и системска примена антигљивичних лекова. Инвазивне инфекције треба увек лечити системском применом антигљивичних лекова. У зависности од узрочника, најчешће коришћени лекови су флуконазол и ехинокандин. Амфотерицин В се, такође, користи за лечење неких форми инвазивне кандидијазе. Кандидемија без очигледне дисфункције неког органа се обично лечи најмање 2 недеље, у зависности од органа који су инфицирани, док се инвазивна кандидијаза мора лечити месецима.

Инфекција слузокоже оболелих од AIDS-а се може спречити превентивном применом антигљивичних лекова, али вишемесечна примена носи ризик за развој резистенције. Неутропенични и пацијенти којима су трансплантиране матичне ћелије костне сржи, који имају највећи ризик за настанак дисеминоване кандидијазе, обично превентивно примају азоле. Пацијенти на интензивној нези обично не примају превентивно антигљивину терапију, али се у одељењима интензивне неге мора посветити посебна пажња хигијени руку и централних венских катетера чиме се може спречити кандидемија.

***Criptococcus neoformans***

**Криптококоза**

**Основне карактеристике узрочника**

Узрочник криптококозе, *Criptococcus neoformans*, је квасница из спољашње средине и репродукује се пупљењем. У ткивима, али не и у спољашњој средини, ова квасница је оивичена полисахаридном капсулом, која је штити од фагоцитозе. *Criptococcus gattii* се све чешће наводи као узрок инфекција људи, док друге врсте, генерално гледано, нису патогене.

**Природно станиште**

*C. neoformans* се може наћи широм света у земљишту контаминираним птичјим излучевинама и у разним другим еколошким нишама. Пацијенти који имају највећи ризик за настанак криптококозе су оболели од AIDS-a или пацијенти са малигнитетима крви, са трансплантираним органима или трансплантираном костном сржи, или пацијенти лечени кортикостероидима или другим имуносупрепресивним лековима. Ипак, за разлику од већине других опортунистичких гљивица, око 20% пацијената који болују од криптококозе су имунокомпетентни.

**Улазак у организам, ширење инфекције и мултипликација узрочника**

Кваснице улазе у организам инхалацијом. Доспевају у плућне алвеоле, где често изазивају асимптоматске инфекције плућа. У алвеолама, квасница почиње да ствара полисахаридну капсулу, најважнији фактор вируленције.

Одбрана домаћина против *C. neoformans* је сложен процес. Неутрофили и макрофаги су важни у иницијалним фазама инфекције, када се кваснице елиминишу фагоцитозом, али стварањем капсуле инхибира се фагоцитоза. Ако је гљива већ фагоцитована, изгледа да капсула отежава интрацелуларно убијање кваснице. Капсула утиче и на смањено ослобађање медијатора Th1 имунског одговора. Целуларни имунски одговор је од кључне важности за контролу инфекције чији је изазивач *C. neoformans*. Важност целуларног имунског одговора у контроли криптококозе показује и чињеница да пре примене анти-HIV терапије, 5 до 10% оболелих од AIDS-a у САД-у су боловали и од криптококозе. Изгледа да продукујући меланин, *C. neoformans* такође повећава своју вирулентност продукцијом меланина и формирањем једне врсте чвршћег "оклопа" свог ћелијског зида чиме одолева ензимској деградацији.

Упечатљива карактеристика *C. neoformans-a* је неуротропизам. Нема валидног објашњења зашто ова гљивица првенствено инфицира централни нервни систем. Друга јединствена карактеристика инфекције чији је изазивач *C. neoformans*, која се уочава код неких, али не и свих оболелих пацијената, је недостатак инфламацијског одговора. Иако се и грануломи могу наћи у плућима, инфламацијски одговор у централном нервном систему је минималан.

**Механизам оштећења**

Менингитис који се може јавити код пацијената са криптококозом указује на хематогено ширење узрочника из асимптоматског фокуса плућне инфекције. Менингитис је обично субакутан или хроничан. Симптоми укључују главобољу која се погоршава како време пролази (данима и недељама), грозницу, дисфункцију кранијалних нерава и промену менталног статуса. Знаци повећаног интракранијалног притиска су често присутни. Дисеминација гљивице је уобичајена код оболелих од AIDS-а, код којих се може манифестовати менингитисом удруженим са дифузним инфилтратима у плућима, лезијама на кожи и распрострањеним инфекцијама висцералних органа.

**Дијагноза**

Дијагноза менингитиса чији ие изазивач *C. neoformans* се поставља анализом ликвора након урађене лумбалне пункције и уочавањем инкапсулираних квасница које пупе, а које се лакше могу уочити додавањем индијског мастила на плочицу препарата (Сл. 9). У ликвору се типично уочава доминантно присуство лимфоцита, висок садржај протеина и смањена концентрација глукозе. Латекс аглутинација тест за антигене полисахаридне капсуле је и осетљив и специфичан и треба га користити и за анализу ликвора и серума. *C. neoformans* расте на многим врстама агар медијума за само неколико дана и лако се идентификује у клиничким лабораторијама.

**Терапија и превенција**

Иницијални третман менингитиса чији је изазивач *C. neoformans* је комбинација амфотерицина В и флуцитозина у трајању од неколико недеља, након чега следи консолидациона терапија флуконазолом у трајању од најмање неколико месеци. Неки пацијенти са поремећајем целуларног имунитета захтевају доживотну терапију флуконазолом у циљу превенције поновне појаве инфекције. Други клинички облици криптококозе, као што су плућне инфекције, често могу бити лечене флуконазолом као примарном терапијом. Са појавом анти-HIV терапије, менингитис изазван *C. neoformans*-ом се ретко јавља код оболелих од AIDS-а у Сједињеним Америчким Државама, али је и даље значајан узрок смрти оболелих од AIDS-а у Африци. Не постоје прописани профилактички режими за криптококозу за оболеле од AIDS-а или за друге ризичне групе.

***Aspergillus***

**Аспергилоза**

**Основне карактеристике**

*Aspergillus* врсте су филаментозне гљивице које формирају мицелије септатних хифа и репродукују се формирањем конидија на конидиофорама. Главне врсте су патогени *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus* али постоји и стотине других врста у окружењу које се међусобно разликују по уређењу конидија на конидиофорама (Сл. 10). *Aspergillus* врсте гљивица нису део нормалне флоре човека.

**Природно станиште**

*Aspergillus* врсте гљивица су свеприсутне у окружењу. Има их у земљишту, ђубриву и распадним продуктима вегетације свуда у свету и могу се култивисати и из ваздуха и из воде. Епидемије у болницама догоде се током њихове изградње, што омогућава широко расипање конидија. Најчешћи ,,домаћини“ ових гљивица су неутропенични пацијенти, пацијенти који се лече кортикостероидима или другим имуносупресивним лековима и примаоци трансплантата.

**Улазак у организам**

Конидије *Aspergillus*-а у горњи и доњи респираторни тракт улазе инхалацијом. Инвазивна инфекција се не јавља у одсуству изражене имуносупресије. Почетни догађај након уласка је герминација конидија у хифе, које потом инвадирају ткива.

**Ширење инфекције и мултипликација узрочника**

Неутрофили и макрофаги играју најважнију улогу у одбрани домаћина од инфекције *Aspergillus*-ом. Макрофаги плућа фагоцитују и убијају конидије које су ушле у алвеоле, али нису у стању да убију хифе. Неутрофили не могу да фагоцитују хифе, али се уместо тога линеарно распоређују дуж хифа и луче реактивне медијаторе кисеоника који убијају гљивице. Изгледа да ни антитела, ни Т лимфоцити не играју главну улогу у одбрани домаћина против ових филаментозних гљива. *Aspergillus* гљивице су ангиоинвазивне, хифе инвадирају ткива кроз зидове крвних судова изазивајући инфаркт ткива, хеморагију и некрозу.

**Механизам оштећења**

Аспергилоза се готово увек најпре манифестује као инфекција плућа или синуса. Уобичајени хистопатолошки налаз је хеморагични инфаркт и некроза. Специјалним бојењем могуће је уочити гранање септатних хифа које инвадирају ткива. Клиничке манифестације инвазивне плућне аспергилозе су грозница, плеурални бол у грудима, кашаљ, хемоптизије и диспнеја. Радиографија грудног коша и компјутеризована томографија показују мултипле нодуле у плућима, хеморагију око нодула, и кавитацију (некроза). Акутни бол у пределу лица је знак инвазије синуса. Ширење је уобичајено због склоности ових гљива да изврше инвазију крвних судова. Међутим, *Aspergillus* врсте се ретко налазе у културама крви. Уобичајене клиничке манифестације дисеминоване аспергилозе су некротичне лезије на кожи и апсцес мозга који се манифестује као мождани удар, епилептични напади или промене менталног статуса. На аутопсији, већи број хеморагичних инфаркта и апсцеса се може наћи у многим органима.

**Дијагноза**

*Aspergillus* врсте добро расту на *Sabouraud* агару за неколико дана. Главни проблем у дијагностици је разликовање контаминације од инфекције овим убиквитарним гљивама, јер оне често контаминирају лабораторијске културе. Биопсија ткива је важна да документује инвазију ткива, али није специфична за *Aspergillus* јер и друге ангиоинвазивне гљивице имају септатне хифе у биоптатима ткива.

**Терапија и превенција**

Лек избора за инвазивне аспергилозе је вориконазол, али се у неким случајевима користе и амфотерицин В или ехинокандин. С обзиром да је висока стопа смртности уколико се започне терапија након што је ткиво инвадирано овим гљивицама, код високо-ризичних пацијената емпиријско лечење често започиње на основу клиничких манифестација и налаза компјутеризоване томографије. Превенција развоја аспергилозе у високоризичних пацијената има за циљ смањење изложености овим гљивицама тако што се филтрира ваздух у високоризичним здравственим јединица, као што су јединице за трансплантацију, смањује се изложеност грађевинској прашини, и сугерира се овим пацијентима да избегавају активности које могу да узрокују инхалацију ових гљива. Профилакичка примена антигљивичних лекова, као што су вориконазол или посаконазол, углавном се користи у превенцији код пацијената који имају највећи ризик за обољевање од аспергилозе (примаоци матичних ћeлијa).

**Друге опортунистичке плесни**

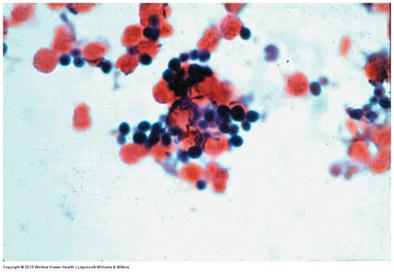
Пацијенти са тежим облицима имунодефицијенција имају висок ризик од инфекција изазваних великим бројем опортунистичких гљивица. Постоји неколико родова гљива веома налик *Aspergillus* гљивама, које могу да изазову обољења људи. *Mucorales* су плесни које се разликују од *Aspergillus-а* по томе што су им хифе шире и имају мало или нимало септи (Сл. 11). Међутим, попут *Aspergillus* гљива, испољавају ангиоинвазивна својства. Главни патогени из ове групе су гљивице из рода *Rhisopus* и *Mucor*. Ризик за инфекцију овим гљивицама имају оболели од малигнитета крви, неутропенични пацијенти, пацијенти који се лече кортикостероидима и дијабетичари. Разлог зашто су дијабетичари ризична група се, делом, односи на негативне ефекте ацидозе на хемотаксу и фагоцитозу неутрофила. Најчешћа клиничка манифестација код дијабетичара је рино-орбитално-церебрална мукормикоза, током које се гљивице шире од ноздрва ка синусима, непцу, орбитама и меким ткивима лица, а затим инфекција може да захвати и каврнозни синус и мозак (Сл. 12). Плућна и дисеминована зигомикоза се чешће јавља код оболелих од леукемије, услед неутропеније, а клинички имитира инвазивну аспергилозу. Лечење мукормикозе подразумева примену амфотерицина В и агресивно хируршко отклањање инфицираног и некротичног ткива.

***Pneumocystis jiroveci***

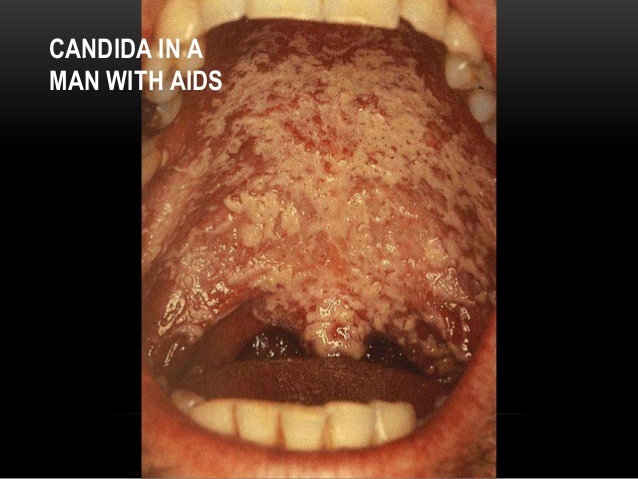
**Пнеумоцистоза**

*Pneumocystis jiroveci* се вероватно уноси у организам инхалацијом из спољашње средине, али његова еколошка ниша није пронађена. Већина људи се вероватно инфицира рано у животу, али се болест манифестује тек у условима имуносупресије. Најчешћи фактор ризика је дефицијенција целуларне имуности, што се демонстрира чињеницом да је пнеумонија чији је изазивач *Pneumocystis jiroveci* била најчешћа опортунистичка инфекције оболелих од AIDS-а пре појаве анти-HIV терапије. *P. jiroveci* се веома ретко среће изван плућа. Хистопатолошки, алвеоле су испуњене пенастим протеинским садржајем, десквамираним ћелијама алвеола и гљивицама. Клиничке манифестације инфекције су диспнеја, суви кашаљ и замор, са или без благо повишене температуре. Радиографија грудног коша показује билатералне дифузне инфилтрате, а хипоксемија, која може бити тешка, је скоро увек присутна.

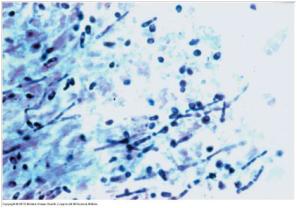
Дијагноза ове пнеумоније се поставља детекцијом *P. jiroveci* ,,сребрним бојама“ (Сл. 13), директном имунофлуоресценцијом или PCR анализом узорка добијеног бронхоалавеоларном лаважом или биопсијом. Лек избора је триметоприм/сулфаметоксазол, који је веома ефикасан и у профилакси високоризичних пацијената.

****

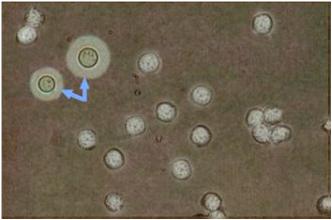
**Слика 6: Пупљење квасница типично за *Candida*-е.**



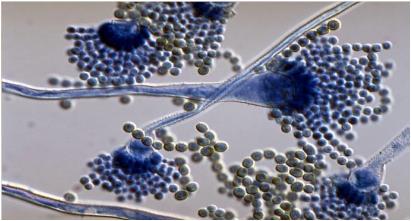
**Слика 7: Екстензивни сор на непцу пацијента оболелог од AIDS-а.**

****

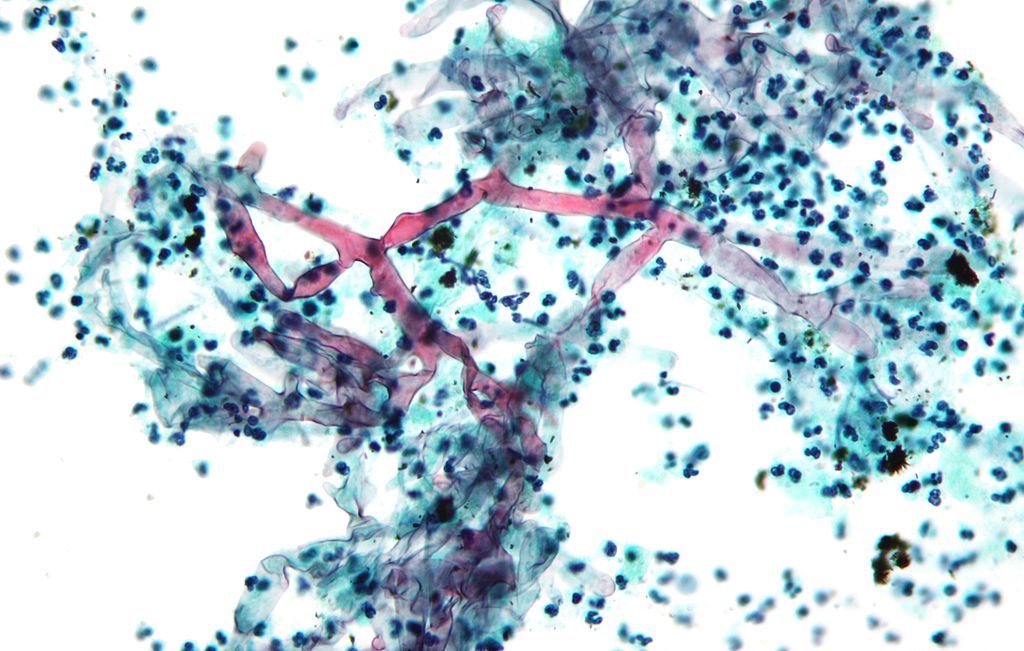
**Слика 8: Биопсија езофагуса пацијента оболелог од леукемије који се жалио на бол приликом гутања, која показује инватију ткива квасницама и хифама *Candida*-е *albicans*.**

****

**Слика 9: Препарат ликвора обојен индијским мастилом који показује бројне инкапсулиране кваснице, од којих неке пупе, налаз карактеристичан за дијагнози менингитиса изазваног *Cryptococcus neoformans* гљивицом.**

****

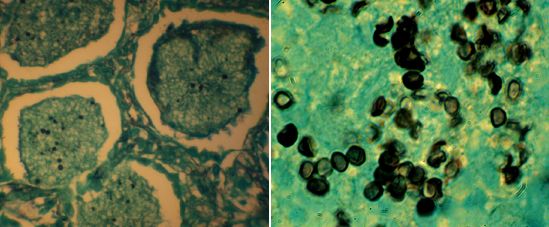
**Слика 10: Бројне конидије на конидиофорама *Аspergillus* врсте.**



**Слика 11. Инвазија ткива великим, несептатним хифама карактеристичним за *Mucorales* гљиве.**

****

**Слика 12. Риноцеребрална мукормикоза код дијабетичара са развијеном кетоацидозом.**



**Слика 13: ,,Сребрно бојење“ биоптата плућног ткива који показује присуство *Pneumocystis jiroveci* у алвеолама.**

**ПОТКОЖНЕ, КОЖНЕ И СУПЕРФИЦИЈАЛНЕ МИКОЗЕ**

Гљивичне инфекције коже, деривата коже и поткожног ткива су веома честе код људи. Ретко су озбиљна обољења, а у многим случајевима то су инфекције са којима пацијенти живе годинама.Ове инфекције се класично деле на оне које инвадирају поткожно ткиво и ретко дубље структуре (споротрихозе); инфекције дерматофитама које инвадирају структуре коже и суперфицијалне гљивичне инфекције које су локализоване на *stratum corneum*. Споротрихоза, најчешћа субкутана микоза у Сједињеним Америчким Државама, се шири са места инокулације кроз дренирајуће лимфатике. У тропским климатским условима, инокулација различитих гљива које живе у земљишту или на биљкама у организам људи, може узроковати настанак две различите хроничне, често изобличавајуће, поткожне инфекције, мицетома и хромобластомикозе. Дерматофитне инфекције су најчешће гљивичне инфекције људи. Дерматофити су плесни који су прилагођене за живот у кератинизираним ткивима и узрокују непријатне, често рекурентне инфекције коже, косе и ноктију. Суперфицијалне микозе су узроковане квасницама које колонизују stratum corneum људи.

***Sporothrix schenckii***

**Споротрихозе (субкутане микозе)**

**Основне карактеристике узрочника**

*Sporothrix schenckii* је диморфна гљива, слично као гљивице које изазивају ендемске микозе. У окружењу, *S. schenckii* постоји у облику плесни чије хифе продукују мале конидије које су инфективна форма. На температури тела, *S. schenckii* прелази у форму кваснице.

**Природно станиште**

*S schenckii* се налази у земљишту, маховини, трулом дрвећу и вегетацији широм света. Већина инфекција се дешава код људи који раде или имају хоби у природи, на отвореном простору, као што су пољопривреда, озелењавање и баштованство. Радећи ове послове људи су изложени гљивицама и постоји ризик од њиховог продора у организам кроз неку повреду. Иако су описане и појаве епидемија изазване овом гљивом. У току је епидемија повезана са зараженим мачкама у Рио де Жанеиру, у Бразилу.

**Улазак у организам**

Гљивица се инокулише у кожу или поткожно ткиво убодом трња, иверја или неког другог оштрог растиња. Гљивице могу доспети у организам и након огреба инфицираних животиња или чак и миловањем мачака које имају улцерисане лезије. Већина инфекција се уочава на горњим екстремитетима или лицу. Ретко се гљивица, преко аеросола, инхалацијом уноси у организам када настаје плућна споротрихоза.

**Ширење инфекције и мултипликација узрочника**

На примарном месту инокулације, током неколико недеља се развија безболна или незнатно болно остљива нодуларна лезија која накнадно улцерише. Код неких пацијената, једна лезија на кожи је једина манифестација инфекције **(кожна споротрихоза)**, и нема даљег ширења инфекције. Код других се појављује већи број чворића распоређених дуж лимфатика који дренира садржај са места инокулације узрочника (**лимфокутана споротрихоза) (Сл. 14).**

**Механизам оштећења**

Споротрихоза је обично локализована инфекција са неколико системских симптома. Локална некроза ткива се ретко јавља, а лезије углавном пролазе, уз незнатне ожиљке, након антигљивичне терапије. Међутим, код имунодефицијентних пацијената, посебно оболелих од AIDS-а, може се јавити дисеминована кутана и/или по живот опасна инфекција висцералних органа. Остеоартикуларна и споротрихоза плућа се често јављају код алкохоличара и значајно утичу на оштећење резидуалног ткива.

**Дијагноза**

Неколико бактеријских инфекција, посебно оних изазваних *Nocardia*-ом и атипичним микобактеријама, имитирају лимфокутану споротрихозу. Биопсију кожних лезија или субкутаних нодула треба радити ради узимања узорака за културу и хистопатолошки преглед. Карактеристичан налаз је присуство грануломатозног запаљења. Мале кваснице у облику цигаре се ретко виђају на хистопатолошком прегледу, тако да је изолација узрочника у култури најпоузданији дијагностички тест. Серологија тренутно нема никакав значај у дијагностици.

**Терапија**

Споротрихоза ретко пролази без антигљивичне терапије. Лек избора је **итраконазол**. Већ стотину година уназад је познато да калијум јодид ефикасно лечи кожну и лимфокутану споротрихозу, али се он лоше толерише па већина клиничара и пацијената преферира итраконазол. Лечење треба наставити све док се лезије у потпуности не санирају, обично 3 до 6 месеци. За ретке случајеве остеоартикуларне, плућне или дисеминоване споротрихозе, започиње се лечење амфотерицином В, па се једну до две године лечење наставља итраконазолом. Имунодефицијентни пацијенти можда доживотно морају узимати итраконазол.

**Друге субкутане микозе**

**Мицетоми** су хроничне инфекције које карактерише појава нодула, захваћеност синуса и присуство видљивих гроздастих маса састављених од колонија микроорганизама (Сл. 15). Неки мицетоми су узроковани бактеријама, али су многи узроковани плеснима из земљишта, као што је *Madurella micetomatis*, која се инокулише кроз кожу. **Хромобластомикоза** се карактерише присуством хроничних нодуларних, брадавичастих лезија изазваних различитим браон-црно-пигментисаним плеснима из земљишта које се инокулишу кроз кожу. (Сл. 16). У ткивима, гљивице се виде као пигментисане, септатне структуре дебелих зидова, назване склеротична тела. Мицетоми и хромобластомикозе се углавном јављају на доњим екsтремитетима код људи који живе у тропским руралним подручјима. Итраконазол је понекад корисна, али ретко ефикасна терапија. Хируршки дебридман малих лезија је ефикасан метод лечења, док проширена инфекција може захтевати и ампутацију захваћеног екстремитета.

**Инфекције изазване чији су изазивачи дерматофити (кожне микозе)**

Инфекција коже дерматофитима се често назива *ringworm* (превод са енгл. прстенасти црв), што је збуњујуће термин за пацијенте, јер ова инфекција нема везе са црвима. Бољи израз је тинеа, латинска реч за црва. Обе речи означавају серпентинасту (неравну) природу лезије која настаје услед инфекције коже неким дерматофитима. Термин тинеа sе користи у комбинацији са латинским речима за инфицирани део тела: на пример, *Тinea capitis* (глава), *Tinea pedis* (стопало), *Tinea corporis* (тело), *Tinea cruris* (препоне), и *Тinea unguium* (нокти), иако се инфекције ноктију чешће називају oнихомикозе. Познати термин који се често користи за описивање ових инфекција је атлетско стопало.

**Карактеристике узрочника**

Три рода дерматофита, *Microsporum*, *Trichophyton* и *Epidermophyton* инфицирају људе. Дани и недеље морају проћи да би ове плесни порасле у лабораторији на 25°С, а већина њих не може да расте на 37°С.

**Природно станиште**

Различите врсте дерматофита имају различите еколошке нише. Дерматофити нису чланови нормалне микрофлоре коже. Неке од ових гљивица расту у земљишту, док се остале налазе у асоцијацији са животињама, посебно псима и мачкама, или скоро искључиво у асоцијацији са људима. Директан контакт је обично потребан за пренос ових гљивица између две особе или између човека и животиње. Способност дерматофита да преживе на мокрим површинама, као што су подови тушева у свлачионицама, вероватно доприноси бољој трансмисији инфекције.

**Улазак у организам**

Да би дошло до инфекције човек мора да дође у контакт са гљивицом и да има озледе на кожи, тако да релативно авирулентни микрорганизми могу ући у тело. Мацерација ткива, нарочито уобичајена у стопалима и препонама, значајно може да допринесе развоју инфекције. Генетика и хормони су такође важни фактори који утичу на способност гљивица да уђу у организам и изазову инфекцију. На пример, инциденца инфекција дерматофитама је већа код мушкараца него код жена, са односима 3:1 за *Tinea-у capitis* и 6:1 за *Tinea-у pedis*. *Tinea cruris*, уобичајена код мушкараца, се ретко среће код жена.

**Ширење инфекције и мултипликација узрочника**

Дерматофити се шире кроз *stratum corneum*, али ретко инвадирају дермис. Прстенаст облик који је карактеристичан за лезије изазване дерматофитима је резултат раста микрорганизма ка споља, по центрифугалном обрасцу. Вијабилне гљивице се налазе на маргини, ободу лезије. Централни део лезије обично садржи мало или нимало вијабилних гљивица. Инвазија ноктију овим гљивицама започиње са бочних ивица или са површних делова нокатне плоче, а затим се шири кроз нокат. Када је стабљика длаке инфицирана, гљивице се налазе или у или око стабла длаке. Кератиназе и манани (полисахариди ћелијског зида), присутни код дерматофита могу да играју улогу у инвазији кератинизујућих ткива.

**Механизам оштећења**

*Tinea*-е се јављају на различитим анатомским местима, зависно од старости домаћина. *Tinea capitis* се најчешће јавља код деце, са највећом учесталошћу у узрасту 3-7 година старости, док је после пубертета, болест много ређа. *Tinea cruris*, *Тinea pedis* и онихомикоза се ретко јављају у детињству, али су уобичајене код одраслих и посебно су честе код мушкараца. Многе од клиничких карактеристика *Tinea* се односе на инфламацијски одговор у епидермису и дермису, усмерен на гљивичне антигене који су ту дифундовали са места инвазије.

*Tinea capitis* код оболеле деце се манифестује присуством јасно ограничених подручја ољуштене коже на којима су длаке прекинуте одмах изнад коже. *Tinea corporis* се манифестује јасно ограниченим, пруритичним десквамираним деловима коже које се повлаче (пролазе) од центра ка периферији како се лезија шири (Сл. 17). Често је присутна једна или више малих лезија, али у ретким случајевима и велике површине коже трупа могу бити захваћене (Сл. 18). *Tinea cruris* се манифестује као пруритични еритематозни осип, са десквамацијама у пределу препона. *Tinea pedis* се манифестује фисурама између прстију уз десквамацију коже и пруритичан осип бочних делова стопала и табана (Сл. 19). Нокти заражени дерматофитима постају дебели, безбојни, подигнутог корена (онихолиза) (Сл. 20).

**Дијагноза**

Гребањем треба узети узорак са инфицираног подручја (са ивице кожних лезија) и посматрати га под микроскопом после третмана са калијум-хидроксидом. Присуство хијалина, септатних, разгранатих хифа потврђује дијагнозу инфекције дерматофитама, али је култивисање неопходно да се идентификују специфични микроорганизми.

**Терапија**

*Tinea*-е обично реагују на лечење антигљивичним кремама и лосионима, укључујући толнафтате, алиламине и азоле. Изузетак је онихомикоза, која увек захтева системску примену антигљивичних лекова да би се постигао ефикасан одговор. Или тербинафин, који је аллиламин, или итраконазол могу да се користе. За онихомикозу терапија мора да се примењује у трајању од најмање 3 до 4 месеца. Рецидиви се по правилу јављају код *Тinea-е pedis* и *Тinea-е cruris*. Рана примена антигљивичних лекова, код појаве првих знакова релапса, држи инфекцију под контролом.

**Себореја и *Tinea versicolor* (суперфицијалне микозе)**

Практично свим одраслим особама је *stratum сorneum* колонизован квасницом *Malassezia furfur*. Обично нема симптома ове колонизације. Међутим, ова гљивица може изазвати себороични дерматитис, који се карактерише пруритичним, еритематозним десквамацијама и масним перутањем коже у пределу обрва, бркова и темена (Сл. 21). Такође узрокује *Tinea-у versicolor (Pityriasis versicolor)*, која се обично појављује на грудима и врату, као хипопигментисана или хиперпигментисана поља десквамације уз благо перутање коже. (Иако се термин "тинеа" користи, ово обољење није последица инфекције дерматофитама) Суперфицијалне микозе се лече антигљивичним кремама или шампонима.

****

**Слика 14: Више улцерисаних чворића на подлактици распоређених дуж лимфне дренаже иницијалне лезије, која се јавила на задњој страни руке.**

****

**Слика 15: Екстензивна маса гљивица карактеристична за мицетом**

****

**Слика 16: Хромобластомикоза стопала пацијента из Јужне Америке**

****

**Слика 17: Типичне лезије *Тinea corporis* (*ringworm*) код детета. Обратите пажњу на јасну ограниченост, перутање и повлачење у централном делу.**

****

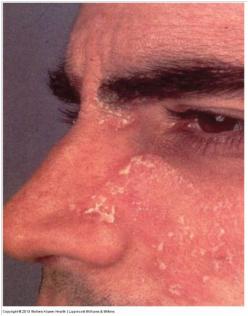
**Слика 18: Обимна, екстензивна *Tinea corporis* код пацијента који претходно није боловао од неке болести. Обратите пажњу на јасно огтаничену промену, типичну за инфекције дерматофитима. Овај пацијент захтева системску примену азола у циљу лечења ове инфекције.**

****

**Слика 19: Мацерација у прстима стопала због *Тinea*-е *pedis* (атлетско стопало).**

****

**Слика 20: Задебљали нокти у онихомикози**

****

**Слика 21: Себороични дерматитис**

**ЕНДЕМСКЕ МИКОЗЕ**

Ендемске микозе настају због гљива које расту на географски ограниченим областима.Гљиве узрочници ендемских микоза су прави патогени јер могу да заразе здраве људе, а не само имунокомпримитоване појединце. Све гљиве које изазивају ендемске микозе су диморфне, постоје у окружењу као плесни, односно у људима као кваснице или сферуле.

***Histoplasma capsulatum***

**Хистоплазмоза**

**Карактеристике гљиве**

*Histoplasma capsulatum* је диморфна гљива која у спољашњој средини постоји као плесни који производи макро (туберкулиране) конидије и микроконидије, инфективне форме. У телу, на 37°С, *Histoplasma capsulatum* прелази у форму кваснице, за коју се раније погрешно мислило да има капсулу (отуда и назив за ову гљиву) (Сл. 22).

**Природно станиште**

Хистоплазмоза је ендемска болест у САД и јавља пре свега у долинама река Мисисипи и Охајо и у неким областима Јужне Америке. Поред тога, ове гљиве могу наћи у пећинама и у неким областима у неколико источних држава и другде широм света. У ендемским областима у Сједињеним Америчким Државама, чак 90% становништва је инфицирано *Histoplasma*-ом *capsulatum*. *Histoplasma capsulatum* је земљишна гљива чији раст побољшава високи садржај азота, настао од птица или шишмиша, у пећинама и старим зградама. Појава инфекције јавља се током истраживања у пећинама, након рушења старих зграда или током рада у некој изградњи која оштећује тло. Највећа регистрована зараза овом гљивом, десила се после рушења старог забавног парка у Индианаполису када је инфицирано више од 100 000 људи.

**Улазак у организам**

Након уласка у плућа инхалацијом, *Histoplasma capsulatum* се трансформише у форму кваснице. Тај процес је сложен и није у потпуности разјашњен, али је јасно да је од суштинског значаја за патогеност ове гљиве. Неутрофили и макрофаги фагоцитују кваснице, али је њихова елиминација недовољно ефикасна.

**Ширење инфекције и мултипликација**

Хистоплазмозу треба посматрати као инфекцију ретикулоендотелног система. Гљиве остају вијабилне у макрофагима јер модулишу рН у фаголизозомима и абсорбују битне факторе раста из ћелије. Више него код других гљивичних инфекција, имунски одговор на *Histoplasma*-у *capsulatum* је посредован целуларним имунским одговором: CD4+ T лимфоцитима и активираним макрофагима, док антитела изгледа да не играју никакву улогу у спречавању инфекције. Тек после активације Т лимфоцита и последичног ослобађања интерлеукина-2 и интерферона-γ, макрофаги су способни да убију интрацелуларне кваснице. То обично траје неколико недеља, а до тада, гљива се шири локално кроз лимфатике до хиларних и медијастиналних лимфних чворова и онда хематогено, унутар макрофага, кроз ретикулоендотелни систем. Када је активиран целуларни имунитет инфекција *Histoplasma*-ом *capsulatum*, је под контролом и смањује се. Имунитет је доживотан, али је реинфекција примећена након изложености великом инокулуму *Histoplasma*-е *capsulatum*. Ћелијски имунитет се манифестује развојем гранулома са или без казеозне некрозе и позитивним кожним тестом на антигене *Histoplasma*-е *capsulatum*. Коначно, већина гранулома калцификује. Међутим, кваснице могу остати вијабилне у гранулому годинама и представљају извор за реактивирање инфекције у условима ослабљене ћелијске имуности.

**Механизам оштећења**

Ширење инфекције и клиничке манифестације болести зависе од броја инхалираних конидија и целуларног имунског одговора. Већина инфицираних особа нема клинички манифестну болест или се болест манифестује благом симптоматологијом често налик вирусним инфекцијама респираторног тракта. Мали проценат пацијената ће имати температуру, дрхтавицу, анорексију, умор, и суви кашаљ, а на радиографији грудног коша се може уочити пнеумонија и хиларна или медијастинални лимфаденопатија. Велика изложеност патогену, чак и код здравих људи, може узроковати тешку упалу плућа, билатералне дифузне нодуларне инфилтрате и хипоксемију. Пацијенти који болују од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) су у ризику за развој хроничне плућне кавитарне хистоплазмозе, прогресивне и могуће фаталне инфекције која имитира реактивацију плућне туберкулозе.

Дисеминација се јавља код готово сваког који је заражен *Histoplasma*-ом *capsulatum*, али се клинички манифестна болест ретко јавља, најчешће код људи са дефицијенцијом целуларне имуности, (као што су оболели од AIDS-a), и пацијенти на имуносупресивној терапији. **Акутну дисеминовану хистоплазмозу** карактерише грозница, дрхтавица, умор, улцерације слузокоже, хепатоспленомегалија и панцитопенија, у неким случајевима, може се јавити и инсуфицијенција надбубрежне жлезде, сепса и дисеминована интравенска коагулопатија. **Хронична прогресивна дисеминована хистоплазмоза** настаје код старијих одраслих пацијената који раније нису имали очигледну имунодефицијенцију, али из неког разлога не могу да контролишу инфекцију чији је изазивач *H.capsulatum*. Ако се не лече, пацијенти са хроничном болешћу умиру од прогресивне инфекције јетре, слезине, коштане сржи, надбубрежних жлезди и других органа.

**Дијагноза**

Хистоплазмоза се може дијагностиковати изолацијом узрочника из спутума, крви, ткива или телесних течности. Ипак, дефинитиван раст *in vitro* може да потраје и до 6 недеља и није успешан у многим лабораторијама. Хистопатолошки, користећи посебне технике бојења, на хистоплазмозу указује присуство малих интрацелуларних квасница у узорцима коштане сржи, јетре, плућа, или лимфних чворова. Применом ензимских имуноесеја могу се детектовати полисахаридни антигени из ћелијског зида H. capsulatum у урину или серуму већине пацијената са дисеминованом инфекцијом и код неких пацијената са примарном плућном хистоплазмозом, али се врло ретко може уочити код оболелих од локализоване и хроничне хистоплазмозе. Присуство антитела на *H. capsulatum* је корисно у дијагностици акутне и хроничне плућне и дисеминоване хистоплазмозе, али не и код имунокомпримитованих пацијената код којих је ослабљен хуморални имунски одговор.

**Лечење и превенција**

Блага и умерено тешка плућна или дисеминована хистоплазмоза се лечи итраконазолом, обично у трајању од 3 до 12 месеци у зависности од клиничке слике. Пацијенте који имају озбиљну инфекцију, углавном дисеминовану, треба лечити применом амфотерицина B у почетку, а онда, након што се стање стабилизује, лечење се наставља применом итраконазола. За превенцију се препоручује коришћење респиратора када се руше старе житнице и фарме пилића или друге зграде у којима су боравиле птице или слепи мишеви. Имунодефицијентне особе не треба да учествују у овим пословима.

***Blastomyces dermatitidis***

**Бластомикозе**

**Опште карактеристике и природно станиште узрочника**

*Blastomyces dermatitidis* је диморфна гљива која има изглед плесни у спољашњој средини, док у телу, на 37°С има форму кваснице. Кваснице имају дебео ћелијски зид, а микроскопски се могу уочити ћерке ћелије, у виду пупољака (Сл. 23). Бластомикозе су ендемске болести у САД-у, у долини реке Мисисипи и у југоисточним државама, као и северније у централној Канади у долини реке Свети Лоренс и ређе у Африци, Арабијском полуострву и Индији. Природно станиште *Blastomyces dermatitidis*-а је мање познато у поређењу са *H. capsulatum*, али се земљиште и труло дрвеће сматрају извором ове гљиве. Описане су поједине епидемије, али се у већини случајева инфекције овом гљивом јављају спорадично.

**Улазак у организам и ширење инфекције**

Конидије *Blastomyces dermatitidis*-а се инхалацијом уносе у плућа, где прелазе у форму квасница коју фагоцитују макрофаги и неутрофили. *Blastomyces dermatitidis* се најпре умножава у плућима и изазива пнеумонију. Међутим, промене на кожи, које настају као последица хематогене дисеминације узрочника, су веома честе и често представљају важан симптом бластомикозе. Целуларни имунитет и неутрофили играју најважнију улогу у сузбијању инфекције. Патохистолошка анализа указује на присуство и гранулома и гнојног запаљења. Као и код хистоплазмозе, изгледа да кваснице могу да опстану у грануломима годинама и могу бити извор за каснију реактивацију инфекције.

**Механизам оштећења**

Највећи број заражених особа има симптоме благе пнеумоније, или се након упале плућа могу јавити и кожне или остеоартикуларне лезије. Пацијенти са тежом упалом плућа имају и повишену температуру, дрхтавицу, анорексију, умор, сув кашаљ, а на радиограму грудног коша уочава се пнеумонија. Уколико је велика изложеност овој гљиви, чак и код здравих може доћи до појаве билатералних дифузних нодуларних инфилтрата, хипоксемије и акутног респираторног дистрес синдрома. Кожне лезије могу бити појединачне или бројне, карактерише их присуство неравне, наборане ивице са малим, централно постављеним микроабцесом или се манифестују као кожне улцерације (Сл. 24). Остали органи могу бити захваћени код дисеминоване инфекције.

**Дијагноза, лечење и превенција**

Бластомикоза се дијагностикује изолацијом *Blastomyces dermatitidis*-а из спутума, коже или других ткива. Нажалост, раст *in vitro* може трајати недељама. Хистопатолошка анализа указује на бластомикозу уколико се у ткивима уоче велике кваснице дебелих зидова са једним широким пупољком. Анализа титра антитела на *Blastomyces dermatitidis* нема дијагностички значај, док се тест на присуство антигена *Blastomyces*-а користи у дијагностици дисеминованих и тежих бластомикоза. Блага и умерено тешка плућна или кожна бластомикоза се лечи итраконазолом, обично у трајању од 6 до 12 месеци у зависности од клиничке слике. Пацијенте који имају озбиљну пнеумонију или дисеминовану бластомикозу, треба лечити применом амфотерицина B у почетку, а онда, након што се стање стабилизује, лечење се наставља применом итраконазола. Превентивне мере не постоје.

***Coccidioides***

**Кокцидиомикоза**

**Основне карактеристике узрочника**

Постоје две врсте *Coccidioides* гљива: *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*. Обе су диморфне, али диморфизам није зависан од температуре. У спољашњој средини, *Coccidioides* су плесни које формирају **артроконидије, инфективне форме**. У ткивима, формирају великe структуре (величине 50 до 100 μm) назване **сферуле**. Унутар сваке сферуле налази се на стотине **ендоспора** које, када се ослободе, шире инфекцију (Сл. 25)

**Природно станиште**

*Coccidioides* врсте гљива у САД-у постоје пре свега у карактеристичном еко-систему названим ,,Зона живота Доњи Соноран“, која обухвата Аризону, јужну Калифорнију, долине у Калифорнији, делове Новог Мексика и Тексаса, као и области у Централној и Јужној Америци. Полувлажно земљиште подстиче раст гљиве, највероватније у јазбинама пустињских животиња. Обично ове гљиве најбоље расту у оптималним условима влаге (падавине), топлоте и ветра, када се најчешће јављају и епидемије кокцидиомикозе. У ендемским подручјима, чак 80% становништва је боловало од кокцидиомикозе.

**Улазак у организам, ширење инфекције и мултипликација узрочника**

Артроконидије *Coccidioides* гљива су веома инфективне и лако инхалацијом долазе у алвеоле. У плућима, артроконидије се трансформишу у карактеристичне велике сферуле испуњене ендоспорама. Иако артроконидије могу да фагоцитују и убију неутрофили, сферуле су отпорне на фагоцитозу. Примарни циљни орган за инфекцију су плућа, али код неких пацијената, гљива се шири хематогено и инфицира више различитих органа. У имунском одговору усмереном проив ових гљива учествују неутрофили, Т лимфоцити и активирани макрофаги. До контроле инфекције долази услед активације целуларног имунског одговора који елиминише сферуле. Често се јављају тешке дисеминоване инфекције код имунодефицијентних пацијената са поремећајем функције CD4+ Т лимфоцита, као што су пацијенти оболели од AIDS-a. Као и код других ендемских микоза, реактивација старог фокуса инфекције је могућа и годинама након примарне инфекције.

**Механизам оштећења**

Већина људи са кокцидиомикозом нема симптоме или има симптоме налик благој вирусној инфекцији. **Симптоматска акутна инфекција плућа** јавља се неколико недеља након инхалације ове гљиве и манифестује се грозницом, анорексијом, умором, сувим кашљем и болом у грудима. Артралгије и поткожни чворићи (*erythema nodosum*) могу да се јаве у току болести као последица имунског одговора на присуство гљиве. Овај синдром се често назива **пустињски реуматизам или грозница долине**. За већину пацијената, то је болест која спонтано пролази. Међутим, код малог броја пацијената, болест напредује до хроничне плућне инфекције, често настају и каверне и неопходна је примена антифунгалне терапије. Дисеминована кокцидиомикоза се јавља чешће код тамнопутих особа, трудница, као и пацијената са поремећајем целуларне имуности. Кожне, поткожне и остеоартикуларне инфекције су уобичајене (Сл. 26), али било који орган може бити захваћен. **Хронични менингитис** је најтежа компликација, јер је смртоносан ако се не лечи, а пацијенти који су реаговали на антигљивичну терапију, ову терапију морају примати стално због могуће појаве рецидива након прекида лечења.

**Дијагноза**

Дијагноза кокцидиомикозе се поставља након изолације узрочника из инфицираних ткива или телесних течности и након његовог пораста у култури (добро расте на већини медија за неколико дана). Радници у лабораторији морају бити упознати са ризиком обољевања од кокцидиомикозе и са чињеницом да обољевање лабораната није ретко. Хистопатолошки се болест дијагностикује присуством сферула у ткивима, а у постављању дијагнозе корисни су и имуноесеји за детектовање антитела усмерених на антигене *Coccidioides* гљива.

**Терапија и превенција**

Од свих ендемичних микоза, кокцидиомикоза се најтеже лечи. Код неких пацијената релапси се јављају током читавог живота. Блага до умерена кокцидиомикоза се лечи **итраконазолом или флуконазолом**, обично у трајању од 12 до 24 месеци у зависности од клиничке слике. Пацијенте који имају озбиљну инфекцију треба лечити применом **амфотерицина В** у почетку, а онда, након што се стање стабилизује, лечење се наставља применом азола.. Кокцидионални менингитис се обично може успешно лечити флуконазолом, али терапија мора бити доживотна. Превентивне мере је тешко спровести у ендемском подручју, јер се гљива лако преноси. Корисно је избегавати пешчане олује.

**Остале ендемске микозе**

**Паракокцидиомикоза** је узрокована гљивом *Paracoccidioides brasiliensis* и јавља се углавном у Бразилу и околним земљама у Јужној Америци. Најчешћа и манифестација је хронична прогресивна инфекција плућа и слузокожа која се јавља првенствено код старијих мушкараца који су изложени овој гљиви у руралним срединама. Акутни облик дисеминоване инфекције код младих и одраслих и имуносупримираних пацијената је редак. За лечење се обично користи триметоприм / сулфаметоксазол или итраконазол, док је амфотерицин Б резервисан за озбиљне инфекције.

**Пеницилиоза** је узрокована гљивом *Penicillium marneffei* и ендемски се јавља само у југоисточној Азији. Инфекција је обично дисеминована, укључујући плућа, кожу, коштану срж и друге органе и јавља се готово у потпуности код имуносупримираних пацијената, нарочито код оболелих од AIDS-a. У зависности од тежине инфекције, за лечење се користи или итраконазол или амфотерицин В.

****

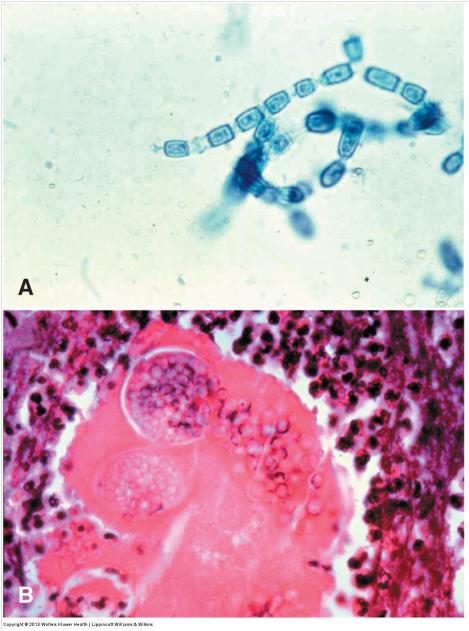
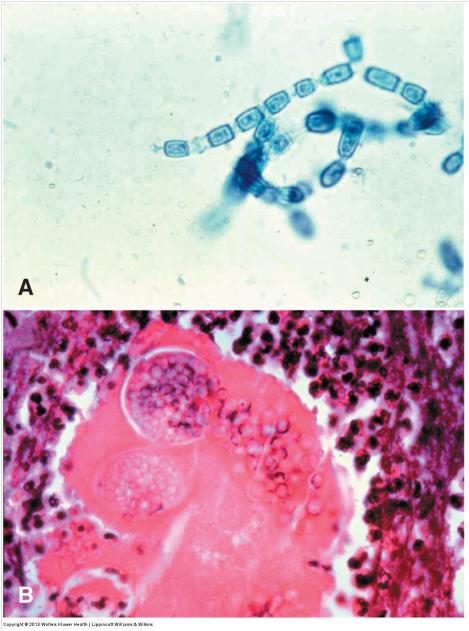
**Слика 22: Температурни диморфизам *H. capsulatum*. А Ова гљивица је у спољашњој средини плесни која продукује мале микроконидије које се удишу и изазивају инфекцију и препознатљиве макроконидије са тракастим пројекцијама на површини. Б. Ова гљивица се у ткиву налази у форми кваснице, на слици приказане у макрофагима.**

****

**Слика 23: Форма кваснице *B. dermatitidis*-а која се карактерише дебелим ћелијским зидом и препознатљивим значајним пупољцима ћерки ћелија.**

****

**Слика 24: Кожне промене које су биле присутне неколико месеци код пацијента са Бластомикозом.**

****

**Слика 25: Ткивни диморфизам *Сoccidioides* врсте гљивица. А. Сегментиране aртроконидије бачвастог облика се налазе у спољашњој средини. Б. Ткивни облик, назван сферула, која садржи стотине ендоспора.**

****

**Слика 26: Пацијент оболео од кокцидиомикозе са лезијом на кожи лица.**

**AНТИГЉИВИЧНИ ЛЕКОВИ**

Уколико се упореде са бројем расположивих лекова за лечење бактеријских инфекција, број лекова који су на располагању за лечење гљивичних инфекција je незнатан. Главна препрека развоју антигљивичних лекова су заједнички метаболички и физиолошки путеви еукариотске гљивичне и ћелије сисара што условљава постојање ризика за токсичност ових лекова. Неколико главних класа антигљивичних лекова интерферира са метаболичким путевима ергостерола у ћелијској мембрани гљивица. Иако и једни и други ометају синтезу ергостерола, азоли су у поређењу са полиенима много безбеднији у антигљивичној терапији. Са развојем ехинокандина, који имају јединствен механизам деловања на ћелијски зид гљивица, постигнута је селективна инхибиција раста гљива са минималним ефектима на ћелије сисара.

**Полиени**

Полиени се везују за ергостерол, главну компоненту ћелијске мембране гљива. Везивање води ка промени пропустљивости мембране, изласка ћелијских састојака и ћелијске смрти. Полиени се такође везују, иако слабије, за холестерол у ћелијској мембрани сисара, што узрокује њихову токсичност. Два полиена се тренутно користе у терапији. **Нистатин** је веома токсичан и користи се само за површинску примену. **Амфотерицин В**, уведен у терапију 1950. године, све до недавно представљао је стандардну терапију тешких гљивичних инфекција.

Амфотерицин В је доступан само за интравенску примену. Лек се везује за протеине серума и слабо продире у цереброспиналну и друге телесне течности. Полуживот је веома дуг (терминални полуживот> 15 дана), а активност се може детектовати у урину неколико месеци након прекида терапије. Амфотерицин В има веома широк спектар дејства. Има одличан ефекат *in vitro* против квасница укључујући *Сandida* и *Criptococcus* врсте; плесни, укључујући и *Aspergillus* и *Mucorales*; свих ендемских микоза, као и против највећег броја гљивица које узрокују кожне и поткожне инфекције.

Главна мана коришћења амфотерицина Б је његова инхерентна **токсичност**. Неки степен нефротоксичности се јавља код скоро сваког пацијента који је примао овај лек, анемија се очекује код продуженом терапије, инфузионе реакције (језа, грозница, мучнина, мијалгије) су честе и могу бити озбиљне. Због озбиљних нежељених ефеката уведен је нов приступ у синтези овог лека: ,,упакован“ је у липидни омотач или у липозоме. Увођење три ,,липид-модификације“ је ублажило, али не и елиминисало токсичност амфотерицина В. Амфотерицин В остаје лек избора за Mucorales инфекције, најбоља је иницијална терапија за криптококни менингитис, користи се у лечењу тешких ендемских микоза, и за неке кандидијазе. Увођење нових класа антигљивичних лекова је значајно смањило потребу за амфотерицином В.

**Алиламини**

**Тербинафин**, главни лек из групе алиламина, инхибира активност **сквален епоксидазе** и блокираа синтезу ергостерола у ћелијској мембрани гљивица. Овај лек је ефикасан против дерматофита које изазивају инфекције коже и ноктију, и против *Candida albicans*. Овај лек се интензивно метаболише у јетри и нагомилава се у *stratum corneum*-у, фоликулу длаке и ноктима. Тербинафин је индикован за лечење дерматофитне инфекције коже која није реаговала на примену антигљивичних крема и за лечење гљивичних инфекција ноктију. Доступан је и у облику таблета и за локалну примену. Није индикован за системске гљивичне инфекције. Тербинафин се обично добро подноси. Дисфункција и оштећење јетре може настати као последица примене овог лека.

**Азоли**

Постоји пет системска антигљивична азола која су тренутно на располагању: кетоконазол, итраконазол, флуконазол, вориконазол и посаконазол. Поред тога, многи азоли се користе у лечењу локализованих инфекција изазваних квасницама. Вориконазол и посаконазол имају шири спектар дејства у поређењу са другим лековима. Сви азоли инхибирају раст гљива преко истог механизма, инхибиција цитохром Р450-зависне 14α-ланостерол деметилације, важног корака у синтези ергостерола ћелијске мембране. Разлике у селективности за ћелије гљивица у поређењу са ћелијама сисара утиче на токсичност азола.

**Кетоконазол**, први азол за оралну примену, је због великог броја интеракција са другим лековима и нежењених ефеката данас замењен итраконазолом који показује боље дејство, већу ефикасност против многих гљивица и има мање нежењених ефеката.

**Итраконазол** је ефикасан против *Сandida, Criptococcus, Aspergillus*, ендемичних гљивица и дерматофита. Доступан је у виду капсула и раствора за оралну примену. Апсорпција итраконазола је проблематична јер су и храна и желудачна киселина потребни за максималну апсорпцију капсула. Итраконазол је постао лек избора за ендемске микозе, споротрихозу и инфекције дерматофитима.

Спектар дејства **флуконазола** је ужи од осталих азола. Изузетно је ефикасан против већине врста *Candida*, али није ефикасан против већине плесни. Флуконазол је растворљив у води и на располагању је за на интравенску и оралну примену. У поређењу са другим азолима мање се метаболише цитохром Р450-зависно и излучује се преко бубрега. Флуконазол је у широкој употреби за лечење инфекције кандидама и криптококусом и за профилаксу гљивичних инфекција имуносупримираних пацијената. Минимално је токсичан.

**Вориконазол** је лек широког спектра ефикасан против *Candida*, *Аspergillus*-а и многих других плесни, као и ендемских микоза. Није ефикасан против *Mucorales* гљивица. Вориконазол је доступан и за интравенску и за оралну примену и интензивно се метаболише преко неколико цитохром Р450 ензима, што је довело до многих интеракција са другим лековима. То је лек избора за лечење аспергилозе.

**Посаконазол** има најшири спектар деловања од свих азола, ефикасан је и против свих квасница и плесни као и вориконазол и против *Mucorales* гљивица. Даје се само орално и мора се узети са масном храном ради боље апсорпције. Показује најмању цитохром Р450 интеракцију од свих азола, и на тај начин, интеракције овог лека су мање уобичајене. Одобрен је за лечење сора и за профилаксу високо ризичних пацијената.

Све у свему, азоли су безбедни антигљивични лекови. Два нежељена ефекта су хепатитис, који је необавезна нуспојава свих азола и могућност интеракције са другим лековима, која се разликују за сваки азол и мора се пажљиво пратити да би се избегле озбиљне и евентуално по живот опасне последице.

**Ехинокандини**

Механизам дејства ехинокандина је поремећај синтезе β -(1,3)-D-глукана, важне компоненте ћелијског зида гљива. С обзиром да ћелије сисара немају ћелијски зид, ехинокандини су селективнији од раније описаних антигљивичних лекова који ометају синтезу компоненти ћелијске мембране. β-(1,3)-D-глукан је важна компонента ћелијског зида свих *Candida* и *Aspergillus* врста, али није присутан или се јавља само у малим количинама у другим гљивама. Дакле, спектар активности ехинокандина је релативно узак (*Candida* и *Aspergillus*) у поређењу са амфотерицином В и азолима. Постоје три ехинокандина: цаспофунгин, мицафунгин, и анидулафунгин. Сви су доступни само за интравенску примену. Обзиром на њихову селективност ка компоненти ћелијског зида гљивица, ехинокандини имају минималну токсичност. Понекад се јављају инфузионе реакције укључујући осип и главобољу, али ретко. Ехинокандини су постали лек избора за неких облика кандидијазе и аспергилозе, у комбинацији са вориконазолом или након првог третмана вориконазолом. Сва три ехинокандина су веома слична, па се могу користити наизменично.

**Инхибитори пиримидина**

Једини лек у овој класи, **флуцитозин** (5-флуороцизозин), је орални флуорисани пиримидин који се претвара у 5 - флуороурацил у ћелијама гљивица. Омета синтезу гљивичних протеина и синтезу ДНК. Флуцитозин је ефикасан против *Сandidа*. С обзиром да се брзо јавља резистенција на овај лек никада се не примењује сам већ у комбинацији са другим антигљивичним лековима. Још један велики недостатак у коришћењу овог лека је дозно зависна супресија костне сржи и хепатотоксичност. Флуцитозин се користи скоро само за иницијално лечење криптококног менингитиса.

**Остали антигљивични лекови**

**Грисеофулвин** је лек који се користи само за лечење суперфицијалних инфекција дерматофитима. Примењује се орално. Механизам дејства грисеофулвина је јединствен по томе што омета функцију микротубула. Примена грисеофулвина у великој мери је замењена тербинафином и итраконазолом.

**Толнафтат** је још један лек који се користи само за инфекције дерматофитима. Механизам дејства није познат. Примењује се само локално.

**Калијум јодид** је коришћен више од једног века у лечењу кожних споротрихоза, али механизам деловања је и даље непознат. Доступан је као орални раствор. Нежељени ефекти (метални укус, дисфункција тироидне жлезде, осип, оток пљувачних жлезда) су чести.