Kliničke i epidemiološke karakteristike invazivne candida infekcije u djece od 2011. do 2015. godine

Vasilj, Izabela

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:744490

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

IZABELA VASILJ

KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE INVAZIVNE CANDIDA INFEKCIJE U DJECE OD 2011. DO 2015. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

IZABELA VASILJ

KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE INVAZIVNE CANDIDA INFEKCIJE U DJECE OD 2011. DO 2015. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentor:

Doc .dr. sc. Joško Markić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. INFEKCIJE KOJE UZROKUJE CA*NDIDA* SPECIES 2

1.1.1. Mikrobiologija 2

1.1.2. Epidemiologija 3

1.1.3. Čimbenici rizika 5

1.1.4. Patogeneza i imunologija 6

1.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE INFEKCIJA UZROKOVANIH S *CANDIDA* SPECIES 8

1.2.1. Površinske kandidijaze 8

1.2.2. Sistemska kandidijaza 9

1.3. DIJAGNOSTIKA 11

1.3.1. Direktna mikroskopska pretraga kliničkih uzoraka 12

1.3.2. Metode kultivacije kandida 12

1.3.3. Identifikacija izolata testovima fermentacije i asimilacije ugljikohidrata 13

1.3.4. Fluorescentna in situ hibridizacija - FISH 14

1.3.5. Lančana reakcija polimerazom (PCR) 14

1.3.6. Serološka detekcija kandida 15

1.4. LIJEČENJE 17

2. CILJ RADA 20

3. MATERIJALI I METODE 22

4. REZULTATI 24

5. RASPRAVA 31

6. ZAKLJUČAK 34

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 36

8. SAŽETAK 44

9. SUMMARY 46

10. ŽIVOTOPIS 48

1. UVOD

1.1. INFEKCIJE KOJE UZROKUJE CA*NDIDA* SPECIES

Do sada je opisano oko 80 000 vrsta gljiva. Od toga je manje od 400 njih medicinski značajno, a tek manje od 50 vrsta odgovorno je za više od 90 % svih gljivičnih infekcija u ljudi. Gljivične infekcije se nazivaju mikoze. Kandide su dio normalne flore kože, sluznica i probavnog sustava. Kao pripadnici normalne flore sisavaca, kandida i srodni kvasci endogeni su oportunisti. Većina bolesnika koja razvije oportunističke infekcije ima ozbiljnu osnovnu bolest i stoga oslabljenu imunost. Kandide koloniziraju sluznice u ljudi vrlo brzo nakon rođenja tako da je rizik od nastanka endogenih infekcija trajno prisutan. Kandide mogu uzrokovati kožne i sistemske infekcije (1). Infekcije uzrokovane s *Candida* spp. odgovorne su za oko 80% svih sistemskih gljivičnih infekcija (2).

Najčešći uzročnici su:

- *Candida albicans*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida glabrata*
- *Candida tropicalis*
- *Candida guilliermondi*
- *Candida lusitaniae*

1.1.1. Mikrobiologija

U kulturi i tkivima, vrste *Candida* rastu kao ovalne blastokonidije (3-6 μm). Mogu stvarati i pseudohife u kojima pupovi nastavljaju rasti, ali se ne odvajaju, stvarajući lance izduženih stanica. Za razliku od ostalih vrsta, *Candida albicans*, uz blastokonidije i pseudohife može stvarati i prave hife. *Candida glabrata* nema sposobnost stvaranja pseudohifa nego samo blastokonidija. Kandide na krutim hranjivim podlogama nakon 24 satne inkubacije na 37ºC ili na sobnoj temperaturi stvaraju mekane kolonije krem boje koje mirišu na kvasac (1).

1.1.2. Epidemiologija

Invazivna kandida infekcija se javlja kao kandidemija ili diseminirana kandidijaza. U djece je najčešća u onih koji se liječe u Jedinicama intenzivnog liječenja (5). Kao posljedica prisutnosti *Candida* species u krvi (kandidemija), kandida infekcija može diseminirati u organe, uključujući mozak, pluća, jetru, srce, bubrege, oči i slezenu (5,6). Invazivna kandidijaza povezana je s čestim sepsama, septičkim šokom i multiorganskim zatajenjem (7).

Epidemiologija *Candida* species ovisi ponajviše o ustanovi te ispitivanoj populaciji i čimbenicima rizika koje ta populacija nosi. Tako su ti čimbenici različiti u prethodno zdrave djece hospitalizirane u Jedinici intenzivnog liječenja za razliku od djece čija je hospitalizacija vezana uz teške bolesti poput malignoma i hematoloških bolesti (8).

Kandidemija je najčešća invazivna gljivična infekcija u hospitaliziranih bolesnika (9, 10). Približno 30-45 % kandida infekcija javlja se u bolesnika hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja (11).

U Sjedinjenim Američkim Državama *Candida* species odgovorne su za 8-10 % svih infekcija i čine četvrti najčešći uzročnik infekcija, dok su u Europi odgovorne za 2-3 % svih infekcija te su rangirane kao 6.-10. najčešći uzročnik infekcija (12).

Najčešće kandida vrste su: *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida krusei, Candida guilliermondi i Candida lusitaniae* (1, 13). Filoti i suradnici su u svom istraživanju 2007. godine naveli da najučestaliju vrstu, *Candida albicans* (55 %) slijede: *Candida parapsilosis* (17,5 %), *Candida tropicalis* (10 %), *Candida krusei* i *Candida glabrata* s 2-3 % svaka (18). Prema novijim istraživanjima, iako je *Candida albicans* još uvijek vodeći uzročnik invazivnih kandida infekcija u djece, opaža se porast infekcija uzrokovanih non-*albicans* vrstama kao sto su *Candida parpsilosis* i *Candida tropicalis* (14-16).

Candida parapsilosis ima veću učestalost pojavljivanja u južnoj Europi, Australiji, Aziji i Južnoj Americi nego u ostatku svijeta (14,17,19). *Candida glabrata* je važan patogen u sjevernoj Europi, Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi.

Candida spp. znatno se razlikuju po svojoj virulentnosti. *C. parapsilosis* i *C. krusei* su manje virulentne od *C. albicans*, *C. tropicalis* i *C. glabrata* (3). Ova različitost se ogleda u

niskoj smrtnosti u bolesnika s infekcijom uzrokovanoj *C. parapsilosis* kao i u činjenici da je infekcija *C. krusei* neuobičajena, osim u bolesnika s jako oslabljenim imunološkim sustavom te kod raširene uporabe flukonazola. Upravo je ta raširenost uporabe flukonazola potaknula pojavu vrsta rezistentnih na azole (3,4,35). Bez obzira na nisku virulenciju, *C. parapsilosis* ima sposobnost prianjanja za medicinske uređaje što olakšava prijenos preko zdravstvenog osoblja, a samim tim i nastanak infekcije (3,19).

Infekcije nekim sojevima *Candida* spp. povezane su sa specifičnim stanjima bolesnika. Tako se infekcija s *C. glabratom* češće javlja u kirurških bolesnika i u starijih osoba. Infekcija s *C. tropicalis* češća je u pacijenata s malignom bolešću i neutropenijom, a infekcija s *C. parapsilosis* u bolesnika na parenteralnoj prehrani i dojenčadi. Incidencija invazivne *Candida albicans* infekcije smanjuje se porastom dobi djeteta što je vjerojatno u svezi s prijenosom *C. albicans* s majke na dijete. *Candida parapsilosis* je najčešće izolirana non-*albicans Candida* u djece (5,17,19).

Kolonizacija kandidom javlja se približno u 70 – 80 % pedijatrijskih bolesnika smještenih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) što je od osobite važnosti u mlađe djece (20, 21, 26). Nezrelost specifične i nespecifične imunosti čini novorođenčad podložnijom za nastanak kandida infekcije u usporedbi sa starijom djecom i odraslima. Invazivna gljivična infekcija povećava stopu morbiditeta, mortaliteta i produžava boravak u bolnici (5, 6).

Candida spp. kao dio normalne flore ljudskog organizma u stanjima oslabljenog imunološkog sustava može dovesti do razvoja lokalne ili sistemske oportunističke infekcije. Pored toga, može doći do direktnog ulaza kandide na sterilnom mjestu i posljedične ascendentne renalne kandidijaze ili kandidom uzrokovanog peritonitisa nakon intestinalnih operacija. Iako je kandidemija najčešća manifestacija invazivne kandidijaze, postoje i oblici koji uključuju sindrome kronično diseminirane kandidijaze u hematoloških bolesnika te duboku infekciju organa kao što su kosti, mišići, zglobovi, jetra, slezena, oči ili središnji živčani sustav. Prisutnost središnjeg venskog katetera, nedavne operacije (posebno abdominalne), uporaba antibiotika širokog spektra te duži boravak u bolnici čimbenici su koji dovode do većeg rizika za nastanak invazivne kandidijaze (5, 6, 22, 23).

1.1.3. Čimbenici rizika

U posljednja dva desetljeća došlo je do porasta kandidemije u hospitaliziranih pacijenata te u ambulantnih pacijenata koji imaju dugotrajno postavljene središnje venske ili druge katetere (24). Hospitalizacija djece i produžen boravak u JIL-u predstavljaju visok rizik za nastanak invazivne kandida infekcije. To je posljedica teške osnovne bolesti i potisnutog imunološkog sustava u te djece i činjenice da su oni podložni invazivnom praćenju i učestalim invazivnim terapijskim postupcima.

Razvoju invazivne kandida infekcije često prethodi opsežna kolonizacija kože ili sluznica gastrointestinalnog i urogenitalnog trakta. Već tijekom prvog tjedna boravka u JIL-u dolazi do kolonizacije do 80 % pacijenata, ali srećom tek mali broj njih razvije tešku infekciju (9, 25, 26). Prijelaz između kandida kolonizacije i nastanka infekcije zahtjeva određeno vrijeme koje iznosi oko 7 dana (27). Kolonizacija je četiri puta češća u pacijenata s postavljenim središnjim venskim kateterom (20).

Napredak u liječenju bolesnika s teškim kliničkim stanjima te povećanje broja imunokompromitiranih pacijenata (bolesnici s karcinomom ili hematološkim bolestima, uključujući transplantaciju matičnih krvotvornih stanica) dovodi do višeg rizika za nastanak infekcije. Čimbenici rizika za razvoj invazivne kandidijaze u novorođenčadi liječene u Jedinicama intenzivnog liječenja uključuju nedonošenost te nisku porođajnu masu. Novorođenčad čija je gestacijska dob ≤ 28 tjedana kao i ona s porođajnom masom ≤ 1000 g imaju veći rizik za nastanak infekcije (28).

Osnovne bolesti su snažna odrednica podložnosti kandida invazivnoj infekciji pa su tako, više osjetljiva djeca s prirođenim anomalijama i operacijama (posebno gastrointestinalnim operacijama), malignim tumorima, imunodeficijencijama te nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica ili solidnih organa. Tome svakako doprinose česte kemoterapije i stanja praćena neutropenijom (29, 30, 31). Pored osnovnih bolesti bitan čimbenik rizika predstavljaju bakterijske infekcije koje iscrpljuju imunološki sustav djeteta (32). Uporaba antibiotika širokog spektra u vremenskom rasponu od jednog do dva tjedna povezana je s eliminacijom zaštitne bakterijske flore. Pritom dolazi do kolonizacije kandidom i povećanja rizika za nastanak infekcije. Na povećan rizik utječe vrsta i broj primjenjivanih antibiotika te duljina liječenja (29, 33).

Invazivni terapijski postupci poput uporabe središnjih venskih katetera, endotrahejskih tubusa, urinarnih katetera i parenteralne prehrane te primjena kortikosteroida također su značajni čimbenici rizika. Rizik povezan s endotrahejskom intubacijom raste s dužinom trajanja intubacije (29, 32, 33). Produžena hiperalimentacija je bitan izvor kandida, posebice *C. parapsilosis* u pedijatrijskih bolesnika (34). Uporaba katetera i tubusa, uz sposobnost kandida da prianjaju na takve materijale objašnjava povećanu učestalost infekcije u pacijenata podvrgnutih takvim terapijskim postupcima. Američko društvo za infektivne bolesti (IDSA) preporuča da se, ako je moguće, središnji venski kateteri uklone čim je kandidemija dokazana (13).

Razlog uklanjanja intravaskularnih katetera temelji se na spoznaji da je kateter važan čimbenik rizika za nastanak kandida invazivne infekcije. Razlog tome je prisutnost biofilma kandida na stijenci katetera te dokaz da kandidemija može perzistirati sve dok se kateter ne ukloni (36, 37).

1.1.4. Patogeneza i imunologija

Već je ranije spomenuto da je invazivna kandida infekcija oportunistička infekcija. Mjesta ulaska *Candida* vrsta su lezije gastrointestinalnog trakta, sluznica usne šupljine ili sitne ozljede kože. Tri komponente međusobno djeluju u patogenezi invazivne kandidijaze:

1. Povećanje gljivične kolonizacije
2. Oštećenje normalne sluznice i kože
3. Gubitak imunoloških mehanizama

Povećanje kolonizacije najvažniji je uvjet u patogenezi invazivne kandidijaze. Kandida vrste prianjaju na epitelne i endotelne stanice, krvne stanice, plastične i akrilne materijale proizvodeći adhezivne molekule koje pojačavaju njihovu sposobnost prodiranja i širenja. Oštećenje normalne sluznice i kože posljedica je dijagnostičkih i terapijskih postupaka, a slabljenje imunološkog sustava odgovorno je za širenje kandidijaze u duboka tkiva i organe (30, 38).

Površinska (kožna ili sluznička) kandidijaza posljedica je lokalnog umnožavanja kandida i oštećenja kože i sluznice što omogućava lokalnu invaziju blastokonidija i pseudohifa kvasaca. Sistemska kandidijaza nastaje prodiranjem kandide u krvotok kada fagocitna obrana domaćina nije sposobna zaustaviti rast i diseminaciju gljiva (1).

Normalna anaerobna flora gastrointestinalnoga trakta inhibira rast potencijalno patogenih organizama. Prisustvo anaerobnih bakterija u crijevima sprječava rast kandida vrsta (39, 40). Nakon oralne primjene antibiotika često nastaje značajno umnažanje kandida u probavnom sustavu koje prolaskom kroz sluznicu crijeva mogu dospjeti u cirkulaciju. Iz cirkulacije, kandida može inficirati bubrege, vezati se za umjetne srčane zaliske ili prouzročiti infekciju u bilo kojem organskom sustavu (artritis, meningitis) (1).

Komponente stanične stijenke kvasaca su: manan, beta D-glukan i glikoproteini. Serumske vrijednosti manana su povišene u pacijenata s invazivnom kandidijazom, a osjetljivost i specifičnost ovih testova je 58 %, odnosno 93 % (43).

Beta D-glukan je komponenta unutarnjeg sloja stijenke gljiva i nije specifičan za kandida vrste. Tijekom infekcije ove makromolekule pobuđuju prirođenu obranu organizma te Th1 i Th2 imunosni odgovor, ali i olakšavaju vezanje za stanice domaćina i invaziju kandida. Kandida stvara adhezine koji vežu receptore domaćina te posreduju vezanje za epitelne i endotelne stanice. Mehanizmi prirođene imunosti uključuju receptore za prepoznavanje uzoraka (npr. lektine, "toll-like" receptore) koji se vežu za patogene povezane molekularne uzorke. Primjer je lektin stanica domaćina, dektin-1 koji se veže za β-1,3 glukan *C. albicans* i drugih gljiva kako bi potaknuo snažan upalni odgovor. Ovaj odgovor je karakteriziran stvaranjem citokina TNF-α, interferona-γ i faktora koji stimulira kolonije granulocita, što aktivira neutrofile i monocite. Vezanje β-glukana za dektin-1 na dendritičkim stancama inducita Th17 limfocite (1, 41, 42).

1.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE INFEKCIJA UZROKOVANIH S *CANDIDA* SPECIES

Spektar infekcija uzrokovanih kandidama obuhvaća površinsku kandidijazu kože i sluznica i diseminiranu infekciju.

Diseminirana infekcija je definirana kao sistemska infekcija koja može zahvatiti bilo koji organ ili organski sustav. Česta mjesta infekcije u bolesnika s diseminiranom kandidijazom su pluća, bubrege, jetru, slezenu i mozak. Kliničke manifestacije ovise o mjestu infekcije. U novorođenčadi i djece kliničke manifestacije su uglavnom nespecifične i slične kliničkim simptomima i znakovima sepse uzrokovane drugim patogenom (30).

1.2.1. Površinske kandidijaze

Čimbenici rizika povezani s površinskom kandidijazom su: AIDS, trudnoća, šećerna bolest, osobe mlađe i starije dobne skupine te ozljede (opekline, maceracija kože) (1). U površinske kandidijaze se ubrajaju soor, vulvovaginitis, intertriginozna kandidijaza i onihomikoza.

Soor su pjegaste ili konfluirajuće, bjelkaste, pseudomembranozne lezije sastavljene od epitelnih stanica, kvasaca i pseudohifa. Soor se može pojaviti na jeziku, usnama, gingivi ili nepcu. Pojavljuje se u većine bolesnika s AIDS-om, bolesnika liječenih kortikosteroidima, antibioticima, bolesnika s visokom razinom glukoze i staničnom imunodeficijencijom (1).

Invazijom oštećene kože, kandida vrste uzrokuju kožnu kandidijazu. Uzroci oštećenja kože su najčešće ozljeda, opekline ili maceracija (1).

Intertriginozna kandidijaza najčešći je tip kandida infekcije. Pojavljuje se u obliku oštro ograničenih, eritematoznih, eksudativnih žarišta različitog oblika i veličine. Zahvaćena područja postaju crvena i vlažna, a mogu se razvit i vezikule. Ponekad se pojavljuje svrbež. Najčešće su zahvaćeni vlažni i topli dijelovi tijela, osobito u pretilih i osoba sa šećernom bolesti. Promjene su najčešće lokalizirane u aksili, submamarnoj regiji, periumbilikalno, ingvinalno, u genitoglutealnoj regiji (pelenski dermatitis) ili interdigitalno.

Zahvaćenost kože između prstiju na rukama posljedica je ponavljanog produljenog uranjanja u vodu. Prodor kandida u nokte i područje oko noktiju uzrokuje onihomikozu. To je bolno i eritematozno oticanje nabora nokta. Perianalna kandidijaza uzrokuje svrbež perianalnog područja koji se odlikuje bijelim maceriranim promjenama (1, 2).

Invazija vaginalne sluznice kvascima uzrokuje vulvovaginitis. Vulvovaginitis je najčešći ginekološki poremećaj u djece i najučestaliji je između 2. i 5. godine. Djevojčice su osjetljive na infekcije obzirom da u njih stidnica nema zadebljale usne te nema pubične dlakavosti kao u odraslih žena. Nedostaju glikogen i laktobacili pa ima neutralni pH za razliku od kiselog sekreta u odraslih žena, nema imunoglobulina, ima tanku sluznicu i osjetljivu kožu te nema estrogenskog djelovanja. Kandida uzrokuje vaginitis sa sirastim iscjetkom, vulvitis praćen svrbežom koji može biti uzrokom nastanka ekskorijacija te perianalni dermatitis. Osnovni simptomi vulvovaginitisa dječje dobi su pojačana sekrecija i pečenje. Dijete se često žali i na osjećaj žarenja. Iscjedak je neugodnog mirisa. Ovom stanju prethode čimbenici kao što su šećerna bolest ili antibiotici koji mijenjaju mikrobnu floru, lokalnu kiselost i sekreciju (1, 44).

Kronična mukokutana kandidijaza započinje u djetinjstvu. Povezana je s oštećenjima stanične imunosti i endokrinopatijama. Bolest se odlikuje pojavom crvenih infiltriranih plakova prekrivenih pustulama i krustama. Najčešća lokalizacija su nos i čelo, a te su promjene gotovo uvijek povezane s kroničnom kandidijazom usne šupljine. Hematogeno širenje nije uobičajeno sve dok ne dođe do poremećaja imunološkog sustava. Mnogi bolesnici s kroničnom mukokutanom kandidijazom nisu sposobni razviti Th17 limfocite kao odgovor na kandidu (1, 2).

1.2.2. Sistemska kandidijaza

Kao posljedica prisutnosti *Candida* species u krvi (kandidemija), kandida infekcija može diseminirati u razne organe (5,6). Kandidemija može biti posljedica postavljenih katetera, operacija, aspiracije, oštećenja kože ili probavnog sustava. Sistemska kandidijaza je povezana s dugotrajnom primjenom kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lijekova te je česta u bolesnika s hematološkim bolestima kao što su leukemija, limfomi ili aplastična anemija. U bolesnika s normalnom imunosti, kvasci budu eliminirani i kandidemija je

prolazna. Međutim, u bolesnika s oštećenom prirođenom fagocitnom obranom mogu se bilo gdje u tijelu razviti skrivene lezije, osobito u bubrezima, koži, očima, srcu i moždanim ovojnicama (1).

Invazivna kandida infekcija može se manifestirati poremećajima respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava, poremećajima okularnog i središnjeg živčanog sustava, infekcijom kosti i zglobova.

Gastrointestinalne manifestacije su nespecifične i uključuju distenziju trbuha, povišenu temperaturu, povraćanje i bol u trbuhu. Ponekad, infekcija može biti fulminantna i manifestirati se kao sepsa. Gastrointestinalna kandidijaza može zahvatiti i hepatobilijarni sustav. Peritonitis uzrokovan kandidom javlja se u bolesnika koji su na peritonejskoj dijalizi ili su imali abdominalnu operaciju zbog perforacije crijevne stijenke. Spontana perforacija crijeva zbog nekrotizirajućeg enterokolitisa također može biti posljedica sistemske kandidijaze (45).

Infekcije bubrega obično su manifestacija sustavne bolesti, dok su infekcije mokraćnog sustava često povezane s postavljenim urinarnim (Foleyevim) kateterima, šećernom bolesti, trudnoćom i primjenom antibiotika.

Razlika između kolonizacije i kandida infekcije je u nekim slučajevima nejasna. Izolacija kandide u mokraći može predstavljati kolonizaciju ili kontaminaciju, ali i upućivati na invazivnu infekciju bubrega. U teško bolesne djece smještene u JIL-u, kandidurija je važan pretkazatelj kandidemije, a može biti i izvor kandidemije tijekom invazivnih urooloških postupaka. Infekcija bubrega može dovesti do stvaranja renalnih mikroapscesa, papilarne nekroze, izobličenja bubrežnih kaliksa, opstrukcije otjecanja mokraće zbog gljivičnih nakupina ili do perinefritičkog apscesa (1, 46). Kandida vrste mogu kolonizirati gornji dio dišnog sustava. Respiratorna infekcija uzrokovana kandidom uključuje dišni put od ždrijela i epiglotisa do bronha. Pneumonija se može javiti u dva oblika: primarnom i sekundarnom.

Primarna pneumonija je ograničena na pluća, a nastaje aspiracijom kandide najčešće s postavljenog orofaringealnog ili endotrahejskog tubusa. Hematogena diseminacija kandide dovodi do sekundarne pneumonije uzrokujući lezije na plućima u obliku malih apscesa. Rastom mogu nastati veliki apscesi i empijem pluća.

Pneumonija uzrokovana kandidom ne razlikuje se od pneumonija uzrokovanih drugim uzročnikom. Simptomi uključuju povišenu temperaturu, bol u prsima, tahipneju i dispneju (47).

Meningitis je najčešća manifestacija invazivne kandidijaze koja zahvaća središnji živčani sustav, ali su zabilježeni i drugi oblici. Abnormalni porast opsega glave, konvulzivni napadaji te žarišni neurološki ispadi kod novorođenčadi upućuju na moguću infekciju.

Okularna kandidijaza je važna komplikacija diseminirane kandidijaze jer može dovesti do trajne sljepoće. Okularna manifestacija uključuje endoftalmitis, uveitis, hipopion i apsces leće. Hematogeni endoftalmitis javlja se u obliku bijelih retinalnih plakova koji, kako napreduje upala, mogu uzrokovati sljepoću napredujući do zamućenja staklastog tijela i uzrokujući potencijalno ireverzibilne ožiljke. Najčešće nema simptoma u ranim fazama. Ako se liječenje ne započne prije pojave simptoma, moguć je potpuni gubitak vida u zahvaćenom oku (2, 48).

Kandida endokarditis karakterizira odlaganje i rast kvasaca na umjetnim zaliscima ili vegetacijama (1).

1.3. DIJAGNOSTIKA

Detekcija kandide je postala vrlo važna zbog porasta incidencije kandida infekcije, posebice kod imunokompromitiranih bolesnika. Brza i točna dijagnoza invazivne gljivične infekcije je presudna kako bi se antifungalna terapija započela čim prije. Rana dijagnoza invazivne kandida infekcije je izazov jer nema patognomoničnih znakova i simptoma infekcije (49, 50). Mikrobiološke metode detekcije kandide u kliničkom uzorku dijelimo na direktne i indirektne. Direktni testovi ispituju prisutnost samog uzročnika infekcije u kliničkom uzorku, a indirektnim testovima se ispituje pojava specifičnih protutijela u serumu bolesnika. Nijedan test nema idealnu osjetljivost i specifičnost, stoga je potrebno kombinirati nekoliko različitih metoda kako bi se postigla maksimalna točnost (43). Za uzorke se mogu uzeti obrisci i strugotine površinskih lezija, krv, likvor, bioptati tkiva, urin, eksudati,sadržaj iz uklonjenih intravenskih katetera te ostali klinički materijali ovisno o kliničkoj slici bolesnika (1).

1.3.1. Direktna mikroskopska pretraga kliničkih uzoraka

Direktna mikroskopska pretraga je brza i učinkovita metoda koja daje korisnu informaciju kliničaru ukoliko je rezultat pozitivan, tj. ukoliko je dokazana prisutnost kandide u uzorku. Nažalost, negativan rezultat ne isključuje gljivičnu infekciju zbog niske osjetljivosti metode pa ju je potrebno kombinirati s drugim dijagnostičkim testovima (49). Osobito se koristi za uzorke iz primarno sterilnih područja kao što su: tkivni bioptati, aspirati tjelesnih šupljina i organa te likvor. Ovi uzorci se najčešće mikroskopiraju svjetlosnim (bojenje po Gramu) ili imunofluorescentnim mikroskopom. U preparatu bojenom po Gramu mogu se vidjeti gljivični oblici, blastokonidije, pseudohife i hife, ali se ne može identificirati vrsta viđenog kvasca. Imunofluorescentna bojenja imaju veću osjetljivost od bojenja po Gramu, ali niti ona nemaju željenu razinu specifičnosti. Naime, boja se veže za celulozu i hitin u staničnoj stijenci blastokonidija, ali i nespecifično s ljudskim staničnim tkivom, ponajviše s plućnim tkivom te tkivom krvnih žila i kože što otežava razlikovanje kvasaca od normalnog ljudskog tkiva. Kod sumnje na kožnu infekciju uzorkuje se strugotina kože i noktiju te se koristi svjetlosna mikroskopija svježih nativnih preparata s 10 % kalijevim hidroksidom (KOH). KOH cijepa međustanične veze pa tako olakšava uočavanje specifičnih gljivičnih oblika (1, 37, 51, 52).

1.3.2. Metode kultivacije kandida

Tehnike kultiviranja uzoraka uzetih sa sterilnih mjesta najraširenije su metode za detekciju kandida vrsta u kliničkoj primjeni. Međutim, te tehnike nisu pogodne za brzo dokazivanje jer iziskuju nekoliko dana za izolaciju i identifikaciju vrste kandide kao i dobivanja podataka o osjetljivosti na antifungalne lijekove.

Osjetljivost krvnih kultura je daleko od idealne, od 21 do 71 % (59). Osjetljivost hemokulture za dijagnosticiranje invazivne kandidijaze s jednim zahvaćenim organom je 30%, s 2-3 zahvaćena organa 60 %, a s 4 ili više zahvaćenih organa osjetljivost doseže 80 % (72).

Za vrijeme prisutnosti kandide u krvi može se postaviti dijagnoza kandida infekcije. Hemokulture uzete od bolesnika s diseminiranom, dubokom infekcijom su često negativne.

Hemokultura je ograničena činjenicom da se pozitivni rezultati često dobiju u uznapredovalom stadiju bolesti (59). Klinički uzorci mogu se kultivirati na selektivnim mikološkim ili bakteriološkim podlogama na sobnoj temperaturi ili na 37ºC. Najčešće korištena hranjiva podloga je Sabouraud agar (SA). Različite vrste kandida stvaraju gotovo identične kolonije pa se njihova identifikacija ne može raditi na osnovu izgleda kolonija. Dostupne su i druge selektivne hranjive podloge u koje su dodani antibiotici i kromogeni supstrati enzima koji daju boju različitim vrstama kandida tako da različite vrste kandida rastu u kolonijama različitih boja (37).

C. albicans se identificira temeljem stvaranja germinativnih tubula, a na podlogama siromašnim hranjivim tvarima okruglim klamidosporama. Izolati ostalih vrsta kandida identificiraju se pomoću biokemijskih reakcija. Interpretacija pozitivne kulture ovisi o vrsti uzorka. Pozitivne kulture iz primarno sterilnih uzoraka klinički su značajne. Kontaminirani Foleyevi kateteri mogu dovesti do "lažno pozitivne" urinokulture. Pozitivne hemokulture mogu odražavati sustavnu kandidijazu ili prolaznu kandidemiju zbog kontaminiranih intravenskih katetera. Kultivacija iskašljaja nema visoki klinički značaj jer su kandida vrste dio flore usne šupljine. Kod sumnje na infekciju donjeg dišnog sustava, prikladniji uzorak bi bio bronho-alveolarni lavat (BAL), aspirat bronha ili bioptat pluća (1).

1.3.3. Identifikacija izolata testovima fermentacije i asimilacije ugljikohidrata

Najkonvencionalnija metoda za identifikaciju izoliranih sojeva kandida su testovi fermentacije i asimilacije različitih ugljikohidrata (glukoze, maltoze, saharoze, ramnoze, trehaloze i laktoze), a razlika je samo u aerobnoj i anaerobnoj razgradnji šećera.

Testovi fermentacije i asimilacije šećera mogu se primjenjivati za potvrdu identifikacije izolata češćih vrsta kandida kao što su: *C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. lusitaniae, C. kefyr* i *C. guilliermondii*. Mogu se raditi ručnom makrometodom u epruvetama ili mikrometodom automatiziranim ili poluautomatiziranim sustavima poput Auxacolor ili API 20C AUX. Numerički kod se generira za svaki izolat, ovisno o biokemijskim reakcijama profila. Identifikacija vrsta vrši se prema popisu numeričkih profila koje daje proizvođač. API 20C AUX sustav je sustav koji je komercijalno dostupan za detekciju kandida vrsta, ali zahtijeva do 72 sati inkubacije (1, 57, 58).

1.3.4. Fluorescentna in situ hibridizacija - FISH

Specifično fluorescentno bojanje uzoraka tkiva temeljeno na imunokemijskim i genetičkim markerima smatra se jednom od najpouzdanijih i najbržih metoda za postavljenje dijagnoze kandida infekcije. Princip na kojem se temelje rani molekularni testovi je hibridizacija specifičnih sondi (proba) i njima komplementarnih segmenata nukleinske kiseline u uzorku, nakon čega slijedi otkrivanje tako sparenog hibrida. Sonde nukleinske kiseline su označene enzimima, antigenim supstratima, kemoiluminescentnim molekulama ili radioizotopima. Ovakvi testovi se trenutno primarno koriste za brzu potvrdu patogena kada je on već izoliran (37).

FISH (fluorescentna in situ hibridizacija) je tehnika koja koristi fluorescentne oligonukleotidne probe koje se specifično vežu za gene prisutne u staničnom genomu. Za razliku od testova starije generacije, koji se još uvijek koriste, nova FISH tehnika je sposobna razlikovati *C. parapsilosis od C. albicans* koristeći probe koje ciljaju 18S rRNK regiju Candide. Korištenjem ovih proba (DNK-probe) za detekciju kandide, FISH metoda je davala nejasne fluorescentne signale, što je prevladano korištenjem različitih DNK-proba uz različite neoznačene pomagačke probe. Pomagačke probe su znatno poboljšale intenzitet fluorescencije *C. albicans*. Za poboljšanje fluorescentnih signala u kraćem vremenu, FISH metodom koristi se peptid nukleinske kiseline (PNK) gdje proba cilja 26S rRNK regiju. *Candida albicans* je identificirana nakon izolacije iz medija korištenjem PNA FISHFlow. Izolati su hibridizirani s PNK-probama, nakon 24-satne kulture na agar ploči. Uspješno su identificirane različite kandida vrste uključujući *C. albicans, C.parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei, C. dubliniensis, C. kefyr* i druge. Specifičnost i osjetljivost PNA FISHFlow probi za identifikaciju kandide bila je 100%, a cijeli proces bojenja je dovršen u sat vremena. FISH metoda nudi brzu i specifičnu identifikaciju kandida vrsta iz hemokulture. FISH metoda je visoko osjetljiva i specifična. Za FISH metodu je bitno što koristi izravni uzorak bolesnikove krvi bez kulture (53, 54, 55, 56).

1.3.5. Lančana reakcija polimerazom (PCR)

Specifični testovi za kandida infekciju uključuje i detekciju lančanom reakcijom polimeraze. Lančana reakcija polimerazom (engl. polymerase chain reaction - PCR)

primjenjuje se za umnažanje jako malih količina specifične DNK prisutne u kliničkom uzorku, što omogućuje otkrivanje početno izrazito malih količina kandida. PCR koristi termostabilnu DNK polimerazu za umnažanje ciljne DNK. Postupak se temelji na tri reakcije: denaturaciji, prilijeganju i produžavanju početnica. Umnoženi dio može se vidjeti na elektroforetskom gelu ili se dokazuje Southern blot analizom korištenjem označenih DNK sonda specifičnih za ispitivani dio molekule.

Postoje različite PCR tehnike: mnogostruki PCR za detekciju različitih analita u uzorku, PCR reverznom transkriptazom (enzim reverzna transkriptaza koristi se za prepisivanje RNK u komplementarnu DNK u svrhu umnažanja), "real-time" PCR za „umnažanje u stvarnom vremenu“. Real-time PCR pojednostavio je sustave za umnažanje nukleinske kiseline, poboljšao osjetljivost amplifikacijskih testova i smanjio mogućnost kontaminacije obzirom da reakcijska epruveta ne treba biti otvorena da bi se PCR produkti analizirali u gelu (35, 43).

1.3.6. Serološka detekcija kandida

Zbog niske osjetljivosti i vremena potrebnog za izolaciju kandida iz hemokulture, razvijene su pomoćne metode dijagnosticiranja kandida infekcija. Cilj bi bio otkriti prisutnost kandida antigena ili antitijela u serumu. Dijagnoza serološkim metodama je prihvatljiva zbog: prirode humoralnog odgovora na kandida infekciju i proizvodnje antitijela na različite epitope, brze detekcije kandida infekcije testovima na antigene i antitijela te mogućnosti proizvodnje antitijela in vitro (60).

Međutim, dostupni serološki testovi ograničene su specifičnosti i osjetljivosti. Serumska protutijela i stanična imunost mogu se dokazati u većine ljudi, kao posljedica cijeloživotne izloženosti kandidi pri čemu se antitijela razvijaju bez obzira na infekciju. U sustavnoj kandidijazi, titrovi protutijela na različite antigene kandida mogu biti povišeni, ali ne postoje jasni kriteriji za serološko postavljanje dijagnoze. Enzimski imunoesej (EIA) uključujući imunoenzimski test (engl. *enzyme-linked immunosorbent assays* - ELISA) i aglutinacijskitest koriste se za otkrivanje antigena infektivnih agensa prisutnih u kliničkim uzorcima. Postoje mnoge varijante EIA za otkrivanje antigena.

- Princip ELISA testa:

Protutijelo, specifično za antigen koji je u pitanju, veže se za dno bazenčića plastičnih mikrotitar pločica. Uzorak koji sadržava antigen inkubira se u bazenčićima nakon čega se oni ispiru. Sekundarno protutijelo za antigen, obilježeno enzimom, koristi se da bi se otkrio antigen. Dodavanje supstrata za enzim omogućava otkrivanje vezanog antigena kolorimetrijskom reakcijom.

U lateks aglutinacijskim testovima, poliklonsko ili monoklonsko protutijelo specifično za antigen vezano je za kuglice lateksa. Kad se uzorak doda u suspenziju čestica lateksa, protutijela se vežu za antigene na mikroorganizmu stvarajući mrežastu strukturu i pojavljuje se aglutinacija čestica.

Western blot imunoeseji se obično rade da bi se otkrila protutijela protiv specifičnih antigena određenog organizma. Metoda se temelji na elektroforetskom odjeljivanju velikih proteina organizma koji je u pitanju u dvodimenzionalnom agaroza gelu. Dobiveni otopljen antigen organizma stavlja se na poliakrilamidni gel. Proteini se odvajaju temeljem veličine električnom strujom. Proteinske vrpce se prenose na trake nitroceluloznog papira. Nakon inkubacije traka sa bolesnikovim uzorkom, koji sadržava protutijela (obično serum), protutijela se vežu za proteine na traci te se otkrivaju enzimatski (37).

U krvi se mogu otkriti cirkulirajući dijelovi stanične stijenke gljivica - manan antigen, β-D-glukan i antimanan antitijela. Detekcija cirkulirajućeg manana uz pomoć lateks aglutinacijskog ili enzimskog imunotesta ima znatno veću specifičnost. Kod invazivne kandidijaze manan antigeni se detektiraju u plazmi zajedno s antimanan antitijelima. U visoko rizičnih pacijenata β-D-glukan je dobar prediktivni faktor za intraabdominalnu kanidijazu. Ovim testovima nedostaje osjetljivost jer je većina bolesnika samo prolazno pozitivna ili zato što se ne razviju značajni i mjerljivi titrovi antigena dok bolest jako ne uznapreduje (1,41,43).

Kod pacijenata s invazivnom kandidijazom povećana razina manan antigena u krvi ima osjetljivost 58% i specifičnost 93%. Detekcija antimanan antitijela ima osjetljivost 59 % i specifičnost 83%. Osjetljivost se povećava na 83% kad se testovi detekcije antigena i antitijela kombiniraju dok specifičnost ostaje slična (43). Serološki test za cirkulirajući β-D-

glukan nije specifičan za kandida vrste, ali može biti koristan u interpretaciji s ostalim kliničkim i laboratorijskim nalazima (1).

1.4. LIJEČENJE

Uglavnom je teško rano postaviti dijagnozu sistemske kandidijaze jer klinički simptomi nisu uvijek jasni i postoje mnoga diferencijalno-dijagnostička preklapanja. Isto tako, ne postoje utvrđeni profilaktički protokoli za mnoge rizične skupine bolesnika i za febrilne bolesnike koji su imunokompromitirani. Međutim, u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje antibioticima, svakako bi bilo indicirano što prije započeti liječenje nekim od antifungalnih lijekova (1).

Liječenje kandidijaze temelji se na dva koraka. Prvi je identifikacija i uklanjanje najvjerojatnijeg izvora infekcije, a drugi je terapija lijekovima. Antifungalna terapija može biti profilaktička, empirijska i konačna. Empirijska terapija se naknadno može mijenjati po principu deeskalacije.

Profilaktička terapija provodi se u bolesnika s visokim rizikom gljivične infekcije, a empirijska temeljem kliničkih znakova gljivične infekcije npr. duže trajuća vrućica uz prisustvo rizičnih čimbenika. Konačna antifungalna terapija provodi se poslije mikrobiološke potvrde soja i osjetljivosti gljivica na lijekove (62).

Profilaksa antifungalnim lijekovima se preporuča u pacijenata liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja s visokim rizikom za razvoj invazivne kandida infekcije. Profilaksa flukonazolom se pokazala učinkovitom u bolesnika nakon abdominalnih operacija, bolesnika s perforacijom crijeva i popuštanjem anastomoza (63). Primjena antifungalne profilakse dovela je do smanjenja učestalosti kandidemije za približno 50%.

Najveći izazov predstavlja odabir bolesnika ili skupina bolesnika koji će imati najviše koristi od profilakse, a da se pri tome izbjegne pojava rezistencije na lijekove. U ovome trenutku, profilaksu treba ograničiti na pacijente kod kojih se ona pokazala korisnom. To su bolesnici koji imaju visok rizik nastanka invazivne kandidijaze, poput bolesnika nakon transplantacije jetre, gušterače i tankog crijeva te nedonoščad i nedostaščad (64, 65).

Tri su glavne skupine antifungalnih lijekova: azoli, polieni i ekinokandini. Izbor antifungalne terapije temelji se na više čimbenika uključujući kliničko stanje bolesnika, epidemiološke podatke, karakteristike bolesnika, vrste gljivica, bolničke uvjete, mjesto infekcije i sigurnost primjene antifungalnih lijekova.

Različiti antifungici pokazuju različitu učinkovitost u liječenju kandida infekcije. Njihove razlike u farmakokinetici, farmakodinamici (uključujući fungistatičko u odnosu na fungicidno djelovanje, potrebu za prilagodbom doze u slučaju zatajenja bubrega ili jetre, interakcije s drugim lijekovima) te toksičnosti mogu utjecati na ishod liječenja bolesnika, posebice kritično bolesnih (62, 66).

Liječenje invazivne kandidijaze u djece provodi se po principima koji vrijede za odrasle. Terapija se treba primjeniti što je brže moguće, a optimalno trajanje terapije je 14 dana nakon sterilne hemokulture pod uvjetom da nema neriješenih dubokih infekcija ili perzistentnog imunološkog deficita. Antifungalni lijek treba odabrati prema podatcima o osjetljivosti ili rezistenciji vrsta na lijek. Bitno je zamijeniti ili, ako je moguće, trajno ukloniti intravenske katetere (67).

Prema smjernicama Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (engl. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID) i Američkog društva za infektivne bolesti (engl. Infectious Disease Society of America - IDSA) flukonazol više nije lijek izbora za liječenje invazivne kandidijaze već se prednost daje ekinokandinima kao prvoj liniji empirijske terapije. U usporedbi s flukonazolom, ekinokandini pokazuju širi spektar djelovanja, fungicidno djelovanje, izvrsnu sigurnost primjene lijeka te imaju manje interakcija s drugim lijekovima (62, 66).

Ekinokandini se preporučuju kod septičkog šoka, hemodinamske nestabilnosti i postojanja utemeljene sumnje da je uzročnik rezistentan na azole. Flukonazol dokazano djeluje u prevenciji kolonizacije i intraabdominalne kandidijaze u visoko rizičnih kirurških bolesnika (63, 64). Flukonazol može biti početni izbor liječenja u djece s invazivnom kandida infekcijom koji su hemodinamski stabilni, a kod kojih je infekcija uzrokovana vrstom osjetljivom na flukonazol. Profilaktička primjena flukonazola u dozi od 3-6 mg/kg (intravenskim ili oralnim putem) dva puta tjedno smanjuje kolonizaciju *Candidom*, a za 91 % smanjuje pojavu kandida infekcije u novorođenčadi porođajne mase < 1000 g (68). Flukonazol ostaje dobro poznat i dobro podnošljiv lijek, dobrog učinka, posebice kod

bolesnika koji nisu bili izloženi azolima i kod bolesnika s infekcijom uzrokovanom sojem osjetljivim na flukonazol (66).

Rana antifungalna terapija potaknuta pojavom simptoma koji upućuju na invazivnu kandidijazu povezana je sa smanjenom stopom smrtnosti (69).

2. CILJ RADA

Cilj rada je prikazati epidemiološke i kliničke karakteristike invazivne kandida infekcije u bolesnika liječenih u Klinici za dječje bolest KBC Split u razdoblju od 2011. do 2015. godine, utvrditi vrste patogena i rizične čimbenike za razvoj infekcije.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje obuhvaća retrospektivnu analizu medicinske dokumentacije bolesnika hospitaliziranih i liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2015. U istraživanje su uključeni svi bolesnici do 18 godina starosti u kojih je tijekom hospitalizacije dijagnosticirana invazivna kandida infekcija. Ukupno je uključeno 17 ispitanika. Korišteni su podatci prikupljeni iz povijesti bolesti dobivenih uvidom u dokumentaciju pismohrane Klinike za dječje bolesti KBC Split.

Analizirani parametri su:

- spol ispitanika,
- dob ispitanika i duljina hospitalizacije do *Candida* pozitivne hemokulture,
- osnovne bolesti bolesnika,
- vrsta gljivičnog izolata,
- znakovi infekcije (pozitivna hemokultura, porast parametara upale, bakterijska infekcija),
- prisutnost invazivnih postupaka (središnji venski kateter, urinarni kateter, mehanička ventilacija, parenteralna prehrana),
- primijenjeni lijekovi (antibiotici unutar 30 dana, kortikosteroidi, antagonisti H2 receptora, inhibitori protonske pumpe).

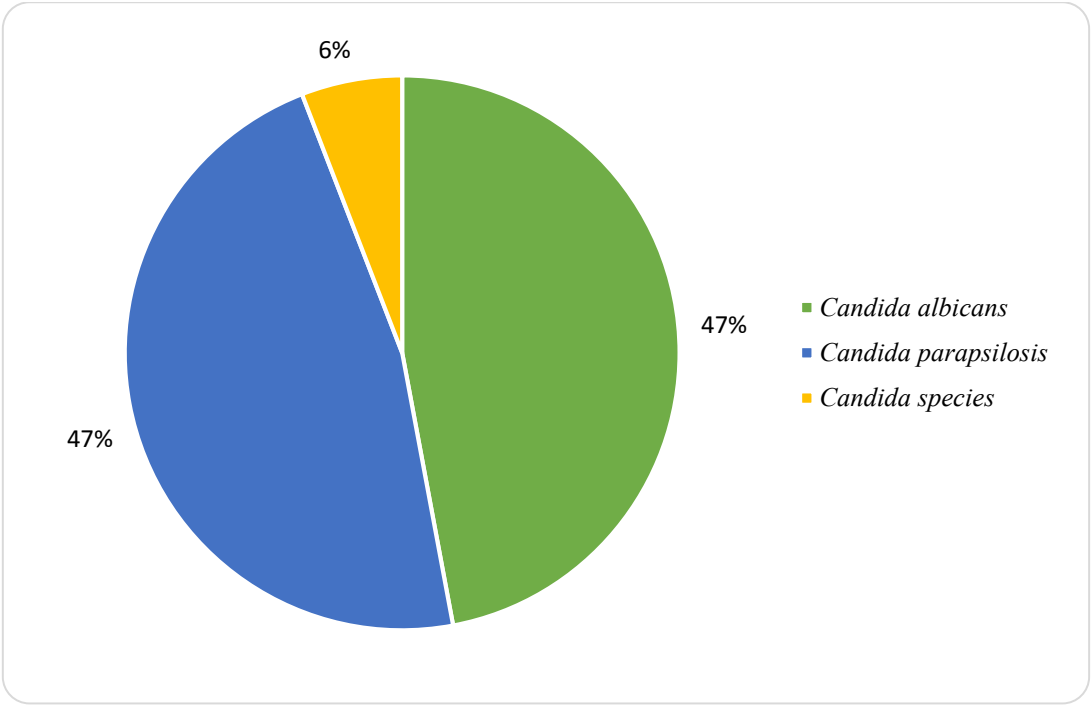
Kod istraživanja koristilo se nekoliko vrsta testova. Za testiranje razlika u kategorijskim varijablama koristio se egzaktnim testovima tablica kontigencije i egzaktnim binomskim testom, razlike u kontinuiranim varijablama su testirane t testom s tim da je u obje skupine prije proveden Jarque Bera test s ciljem utvrđivanja odstupanja podataka od normalnosti, ukoliko je odstupanje bilo značajno podatci su transformirani log transformacijom te je t test proveden na transformiranim podatcima.

Za statističku analizu kategorijskih podataka u tablicama kontingencije rabljena je mrežna aplikacija Sveučilišta sv. Ivana, Minnesota, SAD dostupna na mrežnim stranicama: http://www.physics.csbsju.edu/stats/exact_NROW_NCOLUMN_form.html. Binomi egzaktni test je proveden u MS Excel aplikaciji dostupnoj u e-knjizi Handbook of Biological Statistics dostupnoj na mrežnoj adresi http://www.biostathandbook.com/exactgof.html. T test je proveden u aplikaciji GraphPad Prism 6.07 (GraphPad Software, La Jolla, California, SAD).

4. REZULTATI

Od ukupno 17 bolesnika oboljelih od invazivne kandida infekcije, 12 je ženskih, a 5 muških ispitanika (Slika 1.).

U 8 ispitanika je infekcija uzrokovana s *Candidiom albicans*, u 8 s *Candidom parapsilosis*, a u jednoga ispitanika kao uzročnik invazivne kandida infekcije se navodi *Candida* species (Tablica 1.).



Slika 1. Raspodjela infekcija prema uzročniku

Tablica 1. Raspodjela izoliranih *Candida* vrsta prema spolu

Izolirana vrsta	muški spol		ženski spol	
	n=6	%	n=12	%
Candida albicans	2	40,0%	6	50,0%
Candida parapsilosis	3	60,0%	5	41,7%
Candida species	-	-	1	8,3%

Promatrajući izolirane *Candida* vrste prema spolu uočavamo razliku između muškog i ženskog spola. S obzirom na uzorak, u muških ispitanika je veća učestalost izolirane *Candide parapsilosis* (60 %, *p=0,727*), dok je kod ženskog spola veća učestalost *Candide albicans* (50 %, *p=0,289*). Kod ženskog spola slijedi *Candida parapsilosis* (41,7 %) te *Candida* species (8,3 %) dok kod muškog spola *Candida albicans* čini 40 %. Infekcija *Candidom*, neovisno o vrsti izolata je učestalija kod ženskog spola *(p=0.143)*.

Prosječno trajanje hospitalizacije do trenutka pozitivne hemokulture, neovisno o vrsti izolata, iznosi 91 dan uz *standardnu devijaciju* od 141 dan.

Prosječno trajanje hospitalizacije do trenutka pozitivne hemokulture duže je *(p<0,001)* kod infekcije uzrokovane *C. parapsilosis* (117 ± 109 dana) negoli kod *C. albicans* (76 ± 177 dana). U ovu analizu nije uključena *Candida* species.

Analizirali smo i učestalost infekcije ovisno o dobnoj skupini bolesnika (Tablica 2.). Ispitanici su podijeljeni u 3 dobne skupine: do 1 godine starosti (n = 6), od 1-5 godina starosti (n = 5) i stariji od 5 godina (n = 6).

Nije nađena statistički značajna razlika u učestalost infekcije između skupina.

Tablica 2. Raspodjela izoliranih *Candida* vrsta prema dobi bolesnika

Izolirana vrsta	do 1 godine		od 1 do 5 godina		stariji od 5 godina	
	n=6	%	n=5	%	n=6	%
Candida albicans	3	50,0%	3	60,0%	2	33,3%
Candida parapsilosis	2	33,3%	2	40,0%	4	66,7%
Candida species	1	16,7%	-	-	-	-

Candida albicans je vodeći uzročnik invazivne kandida infekcije, s obzirom na uzorak, kod populacije do 1 godine (50 %) i populacije do 5 godina starosti (60 %), dok je *Candida parapsilosis* vodeći uzročnik infekcije kod djece starije od 5 godina (66,7 %).

Tablica 3. Osnovne bolesti u djece s kandida infekcijom prema dobi bolesnika

Osnovne bolesti	do 1 godine *n=6*	od 1 do 5 godina *n=5*	stariji od 5 godina *n=6*
Gastrointestinalni poremećaji	3	1	4
Poremećaji dišnog sustava	6	3	5
Kongenitalne srčane greške	3	-	-
Prematurnost	3	-	-
Neurološke bolesti	3	4	5
Metaboličke bolesti	1	-	-
Sepsa	5	3	3
Operacije	3	4	2
Multiorgansko zatajenje	1	1	1

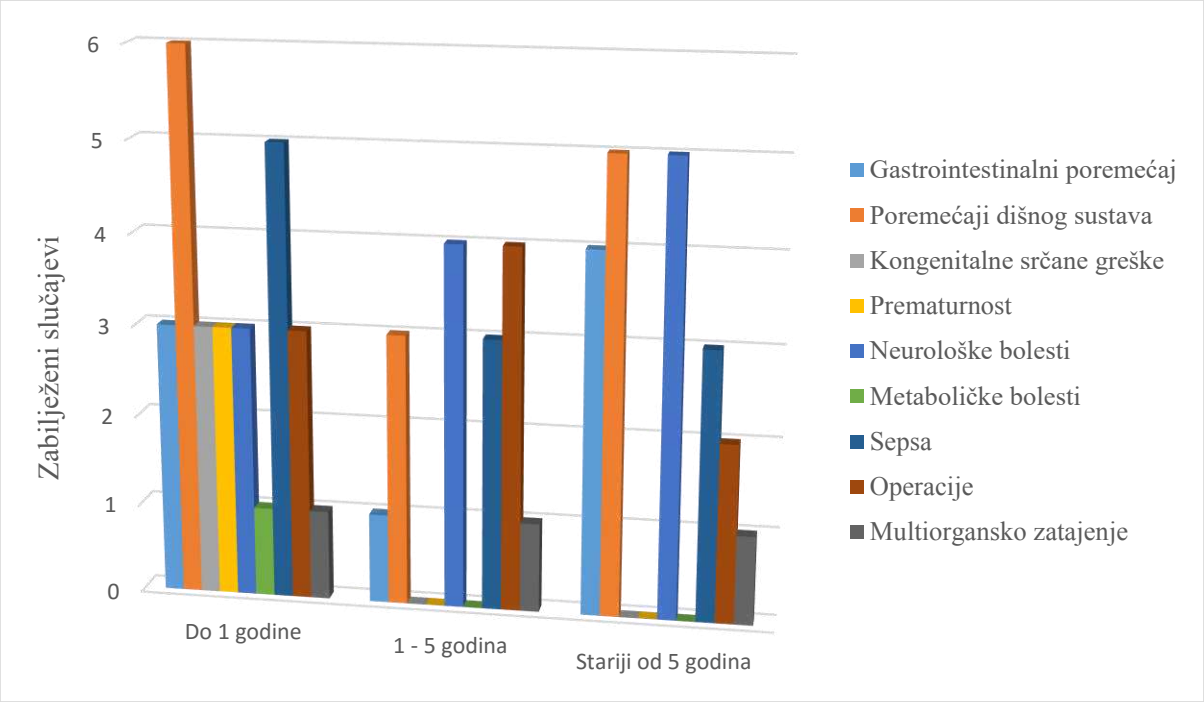
Za dobnu skupinu do 1 godine starosti na prvom mjestu su poremećaji dišnog sustava, a zatim ga slijedi sepsa.

Neurološke bolesti i operacije su vodeće osnovne bolesti djece od 1. – 5. godine starosti, dok su kod skupine starijih od 5 godina vodeći poremećaji dišnog sustava i neurološke bolesti.

Promatrajući ukupno ispitivani uzorak, najznačajnija osnovna stanja, koja čine čimbenike rizika za razvoj infekcije su poremećaji dišnog sustava i neurološke bolesti, a slijede ih sepsa i operacije.

Zabilježene neurološke bolesti u naših bolesnika bile su: epilepsija, periventrikularna leukomalacija, spinalna mišićna atrofija, distonični sindrom, intrakranijalno krvarenje (HIC II), perzistirajuće vegetativno stanje, psihomotorna retardacija i cerebralna paraliza. Kod djeteta s metaboličkom bolesti dijagnosticirana je D,L-2-OH glutamička acidurija.

Na slici 2. nalazi se grafički prikaz osnovnih bolesti kod djece oboljele od kandida infekcije.



Slika 2. Grafički prikaz osnovnih bolesti kod djece oboljele od kandida infekcije

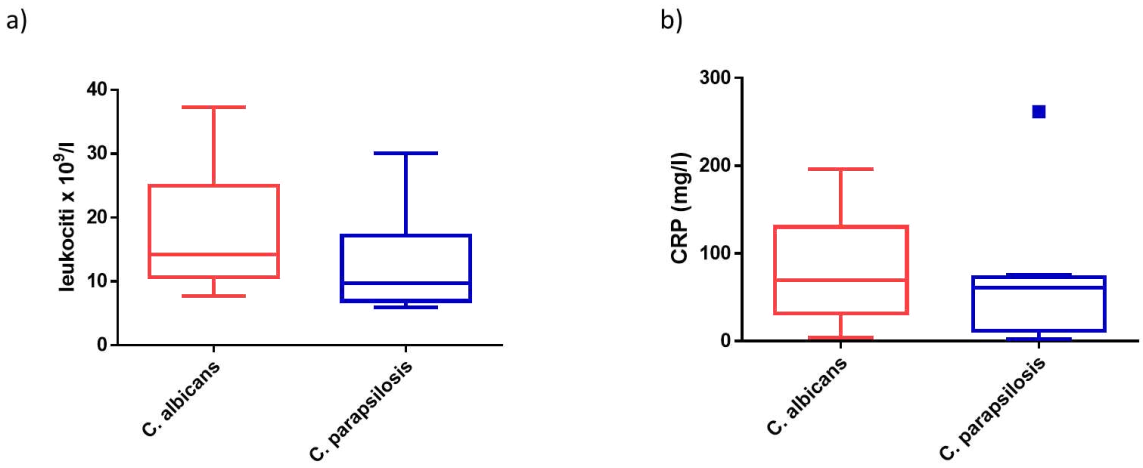
Analizom potencijalnih čimbenika rizika nismo pronašli statistički značajne razlike u potonjima između djece inficirane s *C. ablicans i C. parapsilosis* (Tablica 4).

Tablica 4. Čimbenici rizika ovisno o izoliranoj *Candida* vrsti

Faktori rizika	Candida albicans *n=8*	Candida parapsilosis *n=8*	p vrijednost
Središnji venski kateter	5	6	1,000
Mehanička ventilacija	4	7	0,282
Parenteralna prehrana	3	0	0,200
Kortikosteroidi	2	1	1,000
Inhibitori protonske pumpe	5	8	0,200
Gestacija ≤ 32 tj.	1	1	1,000
Urinski kateter	2	2	1,000
Bakterijska infekcija	6	8	0,467
Antibiotici	7	8	1,000
Perinatalna infekcija	0	0	1,000
CRP > 40 mg/L	4	5	1,000
Leukociti > $20x10^9$/L	2	1	1,000

Čimbenici rizika kod ispitanika s izoliranom *Candida* spp. bili su: gestacijska dob ≤ 32 tjedna i perinatalna infekcija.

Nadalje smo analizirali parametre upale u djece s infekcijom *C. albicanas* i *C. parapsilosis* te našli povećane vrijednosti CRP-a i leukocita u ispitanika s infekcijom *C. albicans,* ali razlike nisu dosegle statističku značajnost najvjerojatnije zbog malog broja ispitanika (Slika 3).



Legenda: IQR – interkvartilni raspon

Slika 3. Razlike u vrijednostima biomarkera upale u ispitanika.

Ispitanici inficirani *C. albicans* (n=8) imaju veću razinu leukocita (medijan 14,17x 10^9/l, IQR- 10,6x 10^9/l do 25,03x 10^9/l naspram medijanu od 9,69 x 10^9/l i IQR- 6,9 do 17,23 x 10^9/l; p=0,314) i CRP-a (medijan 69,55 mg/l, IRQ- 31,38 do 130 mg/l naspram medijanu od 60,7 mg/l s IQR- 11,3 do 70,03 mg/l; p=0,3147) u odnosu na ispitanike s infekcijom *C. parapsilosis* (n=8).

5. RASPRAVA

Istraživanje je prikazalo epidemiološke i kliničke karakteristike te čimbenike rizika za razvoj invazivne kandida infekcije u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u periodu od 5 godina (2011-2015).

U istraživanju, koje su proveli Filioti i suradnici 2007. godine najčešći uzročnik invazivne kandidijaze s 55% zastupljenosti činila je *Candida albicans*. *Candidu albicans* slijedila je s učestalošću od 17,5% *Candida parapsilosis* (18). Ipak, prema novijim istraživanjima, tijekom poslijednih nekoliko godina dolazi do porasta učestalosti non-*albicans* vrsta kao uzročnika invazivne kandidijaze pa su one sada uzročnikom gotovo polovice kandida infekcija (14, 15).

U ovome istraživanju, *Candida albicans* (47 %) i *Candida parapsilosis* (47 %) su podjednako zastupljene. Porast incidencije infekcija uzrokovanih s *C. parapsilosis* može se objasniti većom učestalošću provođenja invazivnih postupaka, primjenom različitih katetera, sposobnosti vrste da prijanja na površine i većom mogućnosti prijenosa uzročnika sa zdravstvenih djelatnika na pacijente (18).

Promatrajući povezanost spola s razvojem infekcije, došlo se do zaključka, da je infekcija *Candidom*, neovisno o vrsti, učestalija kod ženskog spola. U ovisnosti o vrsti *Candida* kao uzročniku, kod muškog spola, učestalija je infekcija s *C. parapsilosis* dok je kod ženskog spola češća infekcija s *C. albicans.*

Hospitalizacija djece i produžen boravak u Jedinici intenzivnog liječenja predstavlja visok rizik za nastanak invazivne kandida infekcije. Pacijenti u JIL-u imaju velik rizik razvoja invazivne kandida infekcije jer imaju teške osnovne bolesti i potisnut imunološki sustav te su podložni invazivnom praćenju i invazivnim terapijskim postupcima (9, 25).

U studij provedenoj u Turskoj, trajanje hospitalizacije prije pozitivne hemokulture kod bolesnika s non-*albicans* infekcijom je bilo duže (70). Sukladno tome, potvrđeno je da slično vrijedi i u ovome istraživanju. Kod infekcije s *C. parapsilosis* trajanje hospitalizacije bolesnika do pozitivne hemokulture je duže nego kod *C. albicans*.

Pfaller i suradnici su 2002. godine utvrdili da se učestalost infekcije s *Candidom albicans* smanjuje s porastom dobi bolesnika (73). Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u učestalosti infekcije *Candidom* između dobnih skupina. *C. albicans* je vodeći uzročnik u ispitanika do 5 godina starosti, a *C. parapsilosis* je vodeći uzročnik u djece starije od 5 godina.

Prema različitim istraživanjma, rizični čimbenici za nastanak kandida infekcije su prisustvo središnjeg venskog katetera, mehanička ventilacija, parenteralna prehrana, operacije, terapija kortikosteroidima, osnovne bolesti bolesnika i duži boravak u bolnici (5, 18, 22). Poremećaji dišnog sustava, neurološke bolesti, sepsa, i operacije su najznačajnije osnovne bolesti koje pridonose razvoju kandida infekcije u ovom istraživanju.

Dobro poznati čimbenik rizika za invazivnu kandidijazu je upotreba antibiotika širokog spektra (74) te bakterijske infekcije koje iscrpljuju imunološki sustav djeteta (32).

Upotreba antibiotika širokog spektra dovodi do slabljenja normalne gastrointestinalne flore, što je povezano s razvoje infekcije (75). Normalna gastrointestinalna flora ima ključnu ulogu u sprječavanju kolonizacije gastrointestinalnog sustava s *Candida* vrstama i njihovog širenja u krv.

Dutta i suradnici su, uspoređujući *albicans* i non-*albicans* infekcije, utvrdili da ne postoji značajna razlika u čimbenicima rizika, osnovnim bolestima, kliničkoj slici, spolu i dobi (71).

Analizom potencijalnih čimbenika rizika nismo pronasli statistički značajne razlike u potonjima između djece inficirane s *C. ablicans* i *C. parapsilosis*.

Prosječne vrijednosti leukocita i CRP-a su veće u pacijenata s infekcijom *C. albicans*, ali razlike nisu dosegnule statističku značajnost najvjerojatnije zbog malog broja pacijenata.

Kao zaključak, možemo navesti da ne postoji značajna razlika u čimbenicima rizika za nastanak infekcije s *Candidom albicans* i *Candidom parapsilosis*.

Rezultati, utvrđeni ovim istraživanjem, bitnije ne odstupaju od rezultata utvrđenih istraživanjima u drugim bolničkim centrima.

6. ZAKLJUČAK

Istraživanje je pokazalo da invazivnu kandida infekciju podjednako uzrokuju *Candida albicans* i *Candida parapsilosis*.

Trajanje hospitalizacije do trenutka pozitivne hemokulture duže je kod infekcije uzrokovane *Candidom parapsilosis*.

Porastom dobi bolesnika smanjuje se incidencija infekcija uzrokovanih *Candidom albicans*, a raste incidencija infekcija s *Candidom parapsilosis*.

Ne postoji značajna razlika u čimbenicima rizika za nastanak infekcije s *Candidom albicans* i *Candidom parapsilosis.*

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Šiško-Kraljević K. Medicinska mikologija. U: Tonkić M, Dobec M, Abram M, urednici. Jawetz, Melnick & Adelberg Medicinska mikrobiologija. 1 hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str.694-97.

2. Himble J. Sistemske gljivične bolesti. U: Ivančević Ž, urednik. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2000. str.1316-1318.

3. Arendrup M, Horn T, Frimodt-Møller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant Candida species in an animal model. Infection. 2002;30:286-91.

4. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen Dam S, Knudsen Dahl J i sur. Diagnostic issues, clinical characteristics and outcomes for patients with fungemia. J Clin Microbiol. 2011;49:3300-8.

5. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis. 2005; 41:1232-9.

6. Zaoutis T. Candidemia in children. Curr Med Res Opin. 2010;26:1761-1768.

7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis. 2003;3:772-85.

8.Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. Ann Intensive Care. 2012;2:6.

9. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3:685–702.

10. Vazquez JA. Combination Antifungal Therapy for Mold Infections. Clin Infec Dis. 2008; 46:1889–99.

11. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, i sur. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. Clin Infect Dis. 2004;38:311–20.

12. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. Crit Care. 2008;12:204.

13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, OstroskyZeichner L, i sur. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62:e1–50.

14. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, i sur. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. J Clin Microbiol. 2013;51:4167–72.

15. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, i sur. Invasive Candida infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008). Clin Microbiol Infect. 2015;21:87.e1–10.

16. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of Candida parapsilosis bloodstream infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:557-60.

17. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 6:5–10.

18.Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. Intensive Care Med. 2007;33:1272-83.

19. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. Early Hum Dev. 2011;87 (Suppl 1):S75-6.

20. Singhi S, Rao DS, Chakrabarti A. Candida colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2008;9:91-5.

21. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, Jansens H, Ieven M. Number of sites of perinatal Candida colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. Pediatr Crit Care Med. 2010;11:240-5.

22. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP i sur. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). Crit Care Med. 2009;37:1612-8.

23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348(16):1546–54.

24. Ra Hajjeh, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington – Skaggs BA, Mirza SA i sur. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population based active surveillance program. J Clin Microbiol. 2004;42:1519–27.

25. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. Intensive Care Med. 2014;40:1429–48.

26. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, i sur. EPIC II Group of Investigators International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323–2329.

27. Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. Intensive Care Med. 2013;39(12):2226–30.

28. Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S, Franco C, Stronati M, Mostert Mi sur. Antifungal prophylaxis in neonates. Early Hum Dev. 2011;87(Suppl 1):S59–S60.

29. Chiu NC, Chung YF, Huang FY. Pediatric nosocomial fungal infections. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1997;28:191–5.

30. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2004;5:369–74.

31. Mokaddas EM, Ramadan SA, Aboel Maaty SH, Sanyal SC. Candidemia in pediatric surgery patients. J Chemother. 2000;12:332–8.

32. Gladdy RA, Richardson SE, Davies HD, Superina RA. Candida infection in pediatric liver transplant recipients. Liver Transpl Surg. 1999;5:16–24.

33. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric in patients over 11 years at a tertiary care institution. Pediatrics. 2005;116:61–7.

34. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis. 1998;26:642–5.

35. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, i sur. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:806-9.

36. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH i sur. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis. 2012;54:1110-22.

37. Tonkić M. Načela dijagnostike u medicinskoj mikrobiologiji. U: Tonkić M, Dobec M, Abram M, urednici. Jawetz, Melnick & Adelberg Medicinska mikrobiologija. 1 hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str. 753-66.

38. Paganini H, Rodriguez BT, Santos P, Seu S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case control study in children. J Hosp Infect. 2002; 52: 304-8.

39. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. Immunology. 2013;138:1-11.

40. Garsin DA and Lorenz MC. Candida albicans and Enterococcus faecalis in the gut: Synergy in commensalism? Gut Microbes 4. 2013; 409-415.

41. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, i sur. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. Clin Microbiol Infect. 2012;18 (Suppl 7):9–18.

42.Tissot F, Lamoth F, HauserPM,Orasch C, FlückigerU, Siegemund M, i sur. β-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(9):1100–9.

43. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. Crit Care. 2010;14:R222.

44. Pavičić Baldani D. Ginekološki poremećaji u premenarhalnih djevojčica. U: Šimunić V, Ciglar S, Suchanek E,urednici. Ginekologija. Zagreb: Naklada lijevak; 2001. str.167-169.

45. Robertson NJ, Kuna J, Cox PM, Lakhoo K. Spontaneous intestinal perforation and Candida peritonitis presenting as extensive necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr. 2003; 92:258-61.

46. Chakrabarti A, Reddy TCS, Singhi S. Does candiduria predict candidemia? Indian J Med Res. 1997;106:513-6.

47. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease due to Candida species. Am J Med. 1977;63: 914-25.

48. Bouza E, Cobo-Soriano R, Rodriguez-Creixems M, Munoz P, Suarez-Leoz M, Cortes A. A prospective search for ocular lesions in hospitalization patients with significant bacteremia. Clin Infect Dis. 2000;30:306-12.

49. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, i sur. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. Lancet Infect Dis. 2015;15:461–74.

50. Jain N, Mathur P, Misra MC,Behera B, Xess I, Sharma SP. Rapid identification of yeast isolates from clinical specimens in critically Ill trauma ICU patients. J Lab Physicians. 2012;4:30.

51. Perry JL, Miller GR. Quality control slide for potassium hydroxide and cellufluor fungal preparations. J Clin Microbiol. 1989;27:1411–2.

52. Harrington BJ, Hageage GJ. Calcofluor white: a review of its uses and applications in clinical mycology and parasitology. Lab Med. 2003;34:361–7.

53. Lischewski A, Kretschmar M, Hof H. Detection and identification of Candida species in experimentally infected tissue and human blood by rRNA-specific fluorescent in situ hybridization. J Clin Microbiol. 1997;35:2943–8.

54. Bisha B, Kim HJ, Brehm-Stecher BF. Improved DNAFISH for cytometric detection of Candida spp. J ApplMicrobiol. 2011;110:881–92.

55.Rigby S, Procop GW, Haase G, Wilson D, Hall G, Kurtzman C i sur. Fluorescence in situ hybridization with peptide nucleic acid probes for rapid identification of Candida albicans directly from blood culture bottles. J Clin Microbiol. 2002;40:2182–6.

56.Trnovsky J, Merz W, Della-Latta P,Wu F, Arendrup MC, Stender Henrik.Rapid and accurate identification of Candida albicans isolates by use of PNA FISHFlow. J Clin Microbiol. 2008;46:1537–40.

57. Espinel-Ingroff A, Stockman L, Roberts G, Pincus D, Pollack J, Marler J.. Comparison of RapID yeast plus system with API 20C system for identification of common, new, and emerging yeast pathogens. J Clin Microbiol. 1998;36:883–6.

58. Davey KG, Chant PM, Downer CS, Campbell CK, Warnock DW. Evaluation of the AUXACOLOR system, a new method of clinical yeast identification. J Clin Pathol. 1995;48:807–9.

59. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clin Infect Dis. 2013;56:1284-92.

60. Clancy CJ, Nguyen ML, Cheng S, Huang H, Fan G, Jaber RA i sur. Immunoglobulin G responses to a panel of Candida albicans antigens as accurate and early markers for the presence of systemic candidiasis. J Clin Microbiol. 2008;46:1647–1654.

61. Chang CM, Chang WH, Wang CH, Wang JH, Mai JD, Lee GB.Nucleic acid amplification using microfluidic systems. Lab Chip. 2013;13:1225–1242.

62. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, i sur. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 7:19–37.

63. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G i sur. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. Crit Care Med. 1999; 27:1066-72.

64. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, West MD, Merz WG, Hammond J i sur. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 2001; 233:542-8.

65. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. Crit Care Med. 2005;33:1928-35.

66. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, i sur. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62:e1–50.

67. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3640–5.

68. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F198–F200.

69. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS i sur. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia:a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43: 25-31.

70.Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. Mycoses, 2008;51:248–57.

71. Dutta A, Palazzi DL. Candida non-albicans versus Candida albicans fungemia in the non-neonatal pediatric population. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:664–8.

72. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissueproven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993;17:103-9.

73. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol. 2002;40:852–6.

74. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V i sur. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasisinthe intensive caresetting. Eur J Clin Microbiol InfectDis. 2007; 26:271–6.

75. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ i sur: Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: Implications for prevention. Clin Infect Dis. 2010;51: e38-e45.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je prikazati epidemiološke i kliničke karakteristike invazivne kandida infekcije, utvrditi vrste patogena i rizične čimbenike za razvoj infekcije.

MATERIJALI I METODE

Retrospektivna analiza medicinske dokumentacije bolesnika hospitaliziranih u Klinici za dječje bolest KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2015. koji su tijekom hospitalizacije preboljeli invazivnu kandida infekciju. U istraživanje je uključeno 17 ispitanika.

REZULTATI

Istraživanje je pokazalo da su invazivnu kandida infekciju podjednako često uzrokovali *C. albicans* i *C. parapsilosis*. Promatrajući povezanost spola s razvojem infekcije, došlo se do zaključka, da je infekcija *Candidom*, neovisno o vrsti, učestalija kod ženskog spola. Porastom dobi bolesnika smanjuje se incidencija infekcija uzrokovanih *C. albicans*, a raste incidencija infekcija s *C. parapsilosis*. Trajanje hospitalizacije do trenutka pozitivne hemokulture duže je kod infekcije uzrokovane *C. parapsilosis*. Ne postoji značajna razlika u čimbenicima rizika za nastanak infekcije s *Candidom albicans* i *Candidom parapsilosis*. Prosječne vrijednosti leukocita i CRP-a su veće kod infekcije uzrokovane *C. albicans***,** ali razlike nisu dosegnule statističku značajnost.

ZAKLJUČAK

Ne postoji značajna razlika u čimbenicima rizika za nastanak infekcije s *Candidom albicans* i *Candidom parapsilosis*. Rezultati utvrđeni ovim istraživanjem, bitnije ne odstupaju od rezultata utvrđenih istraživanjima u drugim bolničkim centrima.

9. SUMMARY

THESIS TITLE

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INVASIVE *CANDIDA* INFECTIONS IN CHILDREN FROM 2011 TO 2015.

OBJECTIVE

The aim of this study was to show the epidemiological and clinical characteristics of invasive *Candida* infections, determine the type of pathogens and risk factors for infection.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective analysis of medical records of patients hospitalized in the Department of Pediatrics of the University Hospital Centre Split in the period from 2011 to 2015 who were diagnosed with invasive Candida infection. The study included 17 patients.

RESULTS

The analysis has shown that invasive *Candida* infection was equally caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. Regarding the association of gender with the development of infection, it was found that the *Candida* infection, regardless of the type, was more common in female patients. The incidence of infections caused by *C. albicans* decreases with age, while the incidence of *C. parapsilosis* increases. The duration of hospitalization until the moment of positive blood culture is longer when the infection is caused by *C. parapsilosis*. There was no significant difference in risk factors for infection with Candida albicans and Candida parapsilosis. Average values of leukocytes and CRP were higher in patients with infections caused by *C. albicans*, but the differences did not reach statistical significance.

CONCLUSION

There was no significant difference in risk factors for infection with *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. Risk factors for *Candida* infections, defined in this study, do not differ significantly from the results of research established in other hospital.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Izabela Vasilj

Datum i mjesto rođenja: 12. 07. 1990. godine, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Fra Stanka Vasilja 10, 88 266 Međugorje, Bosna i Hercegovina

Broj telefona: 099/662 7516

E-mail: izabelavasilj@gmail.com

OBRAZOVANJE

1997.-2005. Osnovna škola Bijakovići u Bijakovićima, Bosna i Hercegovina

2005.-2009. Opća gimnazija, Srednja škola dr. fra Slavka Barbarića, Čitluk, Bosna i Hercegovina

2009.-2014. Medicinski fakultet Mostar, Bosna i Hercegovina

2014.-2016. Medicinski fakultet Split, Republika Hrvatska

2011./2012. Demonstrator na vježbama iz kolegija Histologija i embriologija Medicinskog fakulteta u Mostaru

Vanjski suradnik studentskog lista Puls Medicinskog fakulteta u Mostaru

STRANI JEZIK

Engleski jezik

Njemački jezik