

# Mikrobiološke i epidemiološke značajke kandidoza u vanbolničkoj populaciji Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2012. do 2021. godine

---

**Smoje, Anđela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:506463>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ANĐELA SMOJE**

**MIKROBIOLOŠKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE KANDIDOZA  
U VANBOLNIČKOJ POPULACIJI SPLITSKO-DALMATINSKE  
ŽUPANIJE U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2021. GODINE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Katarina Šiško Kraljević, dr. med.**

**Split, listopad 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Medicinska mikologija.....	2
1.1.1. Oblici i građa gljiva.....	5
1.1.2. Metabolizam gljiva.....	7
1.1.3. Razmnožavanje gljiva .....	7
1.2. Značajke roda <i>Candida</i> .....	8
1.2.1. Mikrobiologija .....	9
1.2.2. Epidemiologija .....	9
1.2.3. Patogeneza i imunologija.....	11
1.2.4. Klinička slika kandidoza .....	12
1.2.5. Laboratorijska dijagnostika kandidoza.....	13
1.2.6. Liječenje i prevencija .....	14
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>17</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>19</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>21</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>32</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>36</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>39</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>44</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>46</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>48</b>

*Zahvaljujem od srca svojoj mentorici doc. dr. sc. Katarini Šiško Kraljević  
na pomoći, strpljenju i korisnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala prijateljima koji su se radovali svakom mom uspjehu,  
bili oslonac u teškim trenucima, te ovo putovanje učinili ljepšim.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, a posebice majci Marijani,  
na beskrajnoj podršci, žrtvi i ljubavi svih ovih godina.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Medicinska mikologija

Gljive su eukariotski organizmi svrstani u zasebno kraljevstvo Fungi, a znanost o gljivama naziva se mikologija. Glavna značajka koja ih razlikuje od biljaka je nemogućnost obavljanja procesa fotosinteze, dok je u usporedbi sa životinjama većina gljiva nepokretna i ima čvrstu staničnu stijenku (1, 2). Navedeno kraljevstvo dijeli se na sedam koljena, a medicinski značajne gljive mogu se naći u četirima koljenima: *Glomeromycota*, *Ascomycota*, *Basidiomycota* i *Microsporidia*. U koljeno *Ascomycota* spada oko 85% humanih patogena, među ostalima i *Candida*.

Danas je poznato više od 100 000 gljivičnih vrsta, od kojih je za oko 500 znanstveno dokazano da uzrokuju oboljenja ljudi (1). Tek oko 50 vrsta gljiva uzrokuju gljivične infekcije u zdravih ljudi i životinja, dok su ostale vrste uzročnici oportunističkih mikoza. Mnoge vrste gljiva su korisne čovječanstvu, primjerice neke od njih stvaraju bioaktivne sekundarne metabolite kao što su penicilin (antibiotik) i ciklosporin (imunosupresivni lijek).

Medicinski značajne gljive mogu biti iz vanjske sredine kao što su voda, tlo i organski ostatci (egzogene gljive) ili mogu biti pripadnici fiziološke mikrobiote domaćina (endogene gljive). Određene gljivice, kao što je to kandida, dio su normalne flore ljudske kože, sluznica i probavnog sustava, te su kao takve dobro prilagođene preživljavanju u uvjetima unutar čovjeka kao domaćina (2, 7). Dakle, to su organizmi koji se ne smatraju patogenima u normalnim okolnostima, pa za njih kažemo da su uzročnici oportunističkih infekcija. Takvim infekcijama podložni su bolesnici s ozbiljnim osnovnim bolestima i oslabljenom imunosti, kao što su: bolesnici nakon presadbe krvotvornih matičnih stanica, transplantacije solidnih organa, velikih kirurških zahvata, bolesnici s AIDS-om, neoplastičkim bolestima i imunosupresivnom terapijom, bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja, osobe starije dobi i nedonošćad. Budući da je napredak medicine produljio preživljavanje takvih bolesnika, posljednjih godina učestalost oportunističkih mikoza značajno se povećala (2, 3).

Gljive u čovjeka mogu uzrokovati mikoze, alergijske reakcije, mikotoksikoze i micetizam. Preduvjet za patogenost gljive jest mogućnost rasta i razmnožavanja u uvjetima koji vladaju u organizmu čovjeka, primjerice pri temperaturi od 37 °C i u alkalnoj unutarnjoj sredini. U važne čimbenike patogenosti spadaju sposobnost adherencije na stanice u organizmu domaćina, sposobnost promjene oblika, sposobnost fenotipskih promjena, posjedovanje kapsule, izlučivanje enzima i toksina, te izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina (8).

S obzirom na zahvaćeno područje organizma, mikoze možemo podijeliti na površinske, kožne, potkožne i sustavne.

Površinske mikoze karakterizira zahvaćenost rožnatog sloja kože, suprafolikularnog dijela dlake i/ili vanjskog uha. Gljive ne invadiraju u duboka tkiva, ne uzrokuju trajna oštećenja niti imunološku reakciju, stoga uglavnom predstavljaju samo estetski problem. Primjerice, može doći do diskoloracije kože ili stvaranja čvorića na dlakama. Primjeri površinskih mikoza i njihovih uzročnika navedeni su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Površinske mikoze i njihovi uzročnici

POVRŠINSKA MIKOZA	UZROČNICI
Tinea versicolor (Pityriasis versicolor)	<i>Malassezia furfur</i>
Tinea nigra	<i>Hortaea werneckii</i>
Bijela piedra	<i>Trichosporon ovoides, Trichosporon inkin, Trichosporon asahii</i>
Crna piedra	<i>Piedraia hortae</i>
Otomikoza	<i>Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Candida tropicalis</i>

Kod kožnih mikoza gljive se nalaze u keratiniziranom tkivu (koža, nokti, dlake/vlasi), te za razliku od površinskih mikoza dolazi do značajnijeg oštećenja tkiva i imunološkog odgovora. Prema uzročnicima, kožne mikoze dijele se na dermatofitoze i nedermatofitne mikoze. Dermatofitoze su jedne od najčešćih infekcija u ljudi uopće te su primjer tipične zarazne bolesti, a izvor infekcije može biti tlo, zaražena životinja ili čovjek. Infekcije uzrokovane dermatofitima nazivaju se *tinea* (2, 4). U liječenju se koriste lokalni i sistemski antimikotici, ovisno o mjestu infekcije. Većina infekcija noktiju i vlasišta te tvrdokorne infekcije kože su indikacija za peroralnu primjenu antimikotika (7). Dermatofitoze, za razliku od kandidoza, gotovo nikada nisu invazivne. Primjeri kožnih mikoza i njihovih uzročnika navedeni su u Tablici 2 (2, 4).

**Tablica 2.** Kožne mikoze i njihovi uzročnici

KOŽNA MIKOZA	UZROČNICI
Dermatofitoza	<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum</i> spp., <i>Trichophyton</i> spp.
Nedermatofitna mikoza	plijesni iz rodova <i>Scopulariopsis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scytalidium</i> , <i>Onychocola</i> ; kvasci iz roda <i>Candida</i>

Potkožne mikoze uzrokovane su gljivama koje ulaze kroz oštećenu kožu, te zahvaćaju dublje slojeve dermisa, potkožno tkivo i kosti. Rijetko se krvlju šire u udaljene organe. Navedene gljive većinom su endemi koji nisu karakteristični za europski kontinent. Primjeri potkožnih mikoza i njihovih uzročnika navedeni su u Tablici 3 (2, 5).

**Tablica 3.** Potkožne mikoze i njihovi uzročnici

POTKOŽNA MIKOZA	UZROČNICI
Limfokutana sporotrihoza	<i>Sporothrix schenckii</i>
Kromoblastomikoza	gljive iz rodova <i>Fonsecaea</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Exophiala</i> , <i>Cladophialophora</i> , <i>Phialophora</i>
Eumikotični micetom	širok spektar uzročnika, uključujući <i>Acremonium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Madurella</i> , <i>Exophiala</i> , <i>Scedosporium</i> spp.
Supkutana mukormikoza	<i>Conidiobolus coronatus</i> , <i>Basidiobolus ranarum</i>
Supkutana feohifomikoza	<i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>Wangiella dermatitidis</i> , <i>Bipolaris</i> spp.



Sustavna mikoza je infekcija koja zahvaća jedan unutrašnji organ, a ako su zahvaćena dva ili više unutrašnjih organa govorimo o diseminiranoj mikozi. Incidencija diseminirane infekcije značajno je viša u muškaraca. Navedene mikoze uzrokuju termalno dimorfne gljive prisutne u okolišu, a zajednička karakteristika im je zemljopisna ograničenost na određeno endemsko područje. Više od 90% navedenih mikoza nastaje u imunokompetentnih osoba, ali bolesnici s narušenom imunosti podložni su nastanku težih oblika infekcija. Infekcija započinje u plućima, udisanjem konidija gljive, koje se zatim transformiraju u stanice kvasca ili sferule. Primjeri sustavnih mikoza i njihovih uzročnika navedeni su u Tablici 4 (2, 6).

**Tablica 4.** Sustavne mikoze i njihovi uzročnici

SUSTAVNA MIKOZA	UZROČNICI
Histoplazmoza	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kokcidioidomikoza	<i>Coccidioides immitis, Coccidioides posadasii</i>
Blastomikoza	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
Parakokcidioidomikoza	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Talaromikoza	<i>Talaromyces marneffei</i>
Emergomikoza	<i>Emergomyces spp.</i>

### 1.1.1. Oblici i građa gljiva

Gljive najčešće susrećemo u obliku kvasca ili plijesni. Gljive koje se pojavljuju u oba oblika nazivamo dimorfnima. Mnoge vrste su pleomorfne, što znači da tijekom životnog ciklusa mijenjaju svoju morfologiju. Primjer pleomorfizma je stvaranje teleomorfa i anamorfa, odnosno izmjena spolne i nespodne faze razmnožavanja. Teleomorfnii oblik nije otkriven kod svih gljiva, te one kod kojih je navedeni oblik poznat nazivamo holomorfnim gljivama. Neke vrste imaju sposobnost morfogeneze ovisno o uvjetima, primjerice ovisno o temperaturi (termalno dimorfne gljive). Oblik plijesni može se naći u vanjskoj sredini, dok u organizmu domaćina imaju oblik kvasca.

Kvasac je jednostanični oblik gljive. Stanica kvasca, čiji promjer može biti od 2 do 15  $\mu\text{m}$ , naziva se blastokonidija. One mogu biti okruglog, ovalnog ili izduženog oblika. Ispod višeslojne stanične stijenke građene od polisaharida i citoplazmatske membrane nalazi se citoplazma i brojne organele: jezgra, mitohondriji, Golgijev aparat, endoplazmatski retikulum, pričuvna glikogenska zrnca i vakuole. Stanična stijenka, osim što ima važnu ulogu u sprječavanju mehaničkog oštećenja i osmotske lize, bitna je u pretvorbi blastokonidije u filamentozni oblik, kao i za patogenost kvasca. Neke vrste kvasaca imaju fimbrije, tvorbe koje omogućuju adherenciju na epitelne stanice i površinu različitih materijala. Stanica kvasca može biti obavijena polisaharidnom kapsulom, koja je ujedno i važan čimbenik virulencije tih kvasaca. Citoplazmatska membrana, čija je uloga regulacija propusnosti tvari, ima dva sloja fosfolipida i brojne enzime. Ergosterol, kao glavni sterol citoplazmatske membrane, jest ciljno mjesto djelovanja nekih antifungika. Kada dođe do izduživanja blastokonidija te njihovog slaganja u lanac, nastaje pseudohifa, dok prava hifa nastaje klijanjem iz blastokonidije. Splet pseudohifa naziva se pseudomicelij, te predstavlja jedan od važnijih morfoloških parametara kod identifikacije izolata kvasaca. S obzirom da su kolonije i mikroskopski izgled različitih kvasaca slični (mekane, neprozirne kolonije bež boje), identifikacija se temelji na fiziološkim testovima i određenim morfološkim razlikama.

Plijesan je višestanični gljivični oblik građen od brojnih hifa, cjevastih tvorbi koje se granaju. Gustu mrežu razgranatih, isprepletenih hifa nazivamo micelij. Uloga vegetativnog micelija je prehranjivanje gljive apsorpcijom hranjivih tvari iz vanjske sredine, dok reproduktivni (zračni) micelij raste izvan supstrata i služi za razmnožavanje. Značajke prema kojima možemo razlikovati plijesni su boja i širina hifa te građa i boja poprečnih pregrada. Vršna stanica i nekoliko stanica ispod nje su biokemijski aktivni dio hife. Stanice hifa mogu biti razdvojene poprečnim pregradama (septima) u pravilnim razmacima. Kao i stanica kvasca, stanica hife ima višeslojnu staničnu stijenku i citoplazmatsku membranu, ispod kojih se nalazi citoplazma s organelama. Mikrofibrilarni sloj građen od hitina nalazi se s unutrašnje strane stijenke, dok je vanjski sloj amorfni matriks. Sastav stanične stijenke razlikuje se među vrstama plijesni. Ekstracelularni matriks građen je od monosaharida (manoza, trehaloza, glicerol, glukoza), proteina (antigeni i hidrofobni proteini) i polisaharida (1, 2). Primjerice, oko 90% stanične stijenke vrste *C. albicans* čine polisaharidi ( $\beta$ -glukani, manani i hitin), dok je bjelančevina i lipida znatno manje (1, 3). Određene komponente stanične stijenke gljive vežu se za receptore za prepoznavanje uzorka na stanicama domaćina, stoga promjene sastava stanične stijenke mogu utjecati na patogenost gljive. Kod identifikacije izolata plijesni, često su dovoljni brzina rasta, makroskopski izgled kolonije te mikroskopski oblici (1, 2).

### 1.1.2. Metabolizam gljiva

Kao što je već navedeno, gljive ne mogu obavljati proces fotosinteze jer ne posjeduju pigment klorofil. Stvaraju tvari nužne za rast i život primarnim metabolizmom, za što su im nužni izvori ugljika i dušika, voda i anorganske soli. Gljive su kemoheterotrofni organizmi, energiju proizvode kemijskim procesima. Saprofitne gljivične vrste rastu na neživim organskim tvarima, dok za parazitske gljive izvor ugljika predstavljaju biljne, životinjske i humane stanice. Većina medicinski značajnih gljiva su primarno saprobi, a ovisno o prigodi i paraziti.

Oksidativnim metabolizmom uz oslobađanje energije dolazi do potpune konverzije organskih spojeva do H<sub>2</sub>O i CO<sub>2</sub>, dok kod fermentativnog metabolizma nastaje mliječna kiselina ili alkohol. Gljive mogu biti aerobne (imaju oksidativni metabolizam), fakultativno anaerobne (imaju i oksidativni i fermentativni metabolizam) ili anaerobne (isključivo fermentativni metabolizam). Kod potonjih razlikujemo striktno anaerobne (kisik je za njih toksičan) i aerotolerantne anaerobne (kisik im nije potreban, ali nije ni toksičan). Većina klinički značajnih gljiva su fakultativno anaerobne. Invazivne gljive su dobro prilagodljive uvjetima unutar organizma domaćina.

Između 25 i 37 °C je optimalna temperatura rasta većine patogenih gljiva. Mnoge vrste trebaju 40 do 50% relativne vlažnosti, te uglavnom preferiraju kiseli pH. Podloge koje se koriste za kultivaciju vrste *C. albicans* imaju pH u rasponu od 2 do 8. Svjetlost za većinu vrsta nije nužna, ali ima bitan utjecaj na učestalost spolnog i nespolnog razmnožavanja.

Primarnim metabolizmom stvaraju se tvari koje gljivi omogućuju rast i razvoj, primjerice enzimi koji služe za razgradnju složenih makromolekula. Neki enzimi sudjeluju i u prodiranju kroz tkiva domaćina, stoga predstavljaju važan čimbenik virulencije. Sekundarni metaboliti, za razliku od primarnih, ne služe za rast i razvoj gljive već joj osiguravaju zaštitu u prirodi oštećujući druge organizme. Primjer produkta sekundarnog metabolizma s jakim antibakterijskim učinkom je penicilin, dobiven iz vrsta roda *Penicillium* (1, 2).

### 1.1.3. Razmnožavanje gljiva

Gljive se mogu razmnožavati spolno i nespolno. Spolnim razmnožavanjem gljiva nastaju spore, a nespolnim konidije. Konidije su genski identične kao roditeljska stanica.

Kod nespolnog razmnožavanja razlikujemo pupanje, koje je ujedno najjednostavniji i najčešći način, te stvaranje sporangiospora diobom. Proces pupanja uključuje stvaranje hitinskog prstena, protruziju stanične stijenke, te u konačnici stvaranje nove stanice – pupa. Jezgra se dijeli mitozom. Pup se otkida od roditeljske stanice te nastaje jednostanična, diploidna ( $2n$ ) blastokonidija. Ukoliko ne dođe do odvajanja, nastaju pseudohife (lanci izduženih blastokonidija). Diobom unutar sporangija nastaju sporagniospore. Pregrade koje stvara citoplazmatska membrana sporangija odvajaju jezgre okružene citoplazmom, te uz pomoć enzima dolazi do formiranja nove stanične stijenke. Do oslobađanja iz sporangija dolazi pucanjem stijenke sporangija.

Spolnim razmnožavanjem nastaju haploidne ( $n$ ) stanice. Razlikujemo tri faze: plazmogamiju, kariogamiju i mejozu. Prvo dolazi do spajanja citoplazme stanica u dikariotsku stanicu ( $n + n$ ). Zatim nastaje diploidna zigota procesom kariogamije. U konačnici, dolazi do mejoze ili redukcijske diobe i stvaranja spora. Gljivične spore su uglavnom manje otporne od bakterijskih spora (1, 2).

## 1.2. Značajke roda *Candida*

Gljive roda *Candida* široko su rasprostranjene u prirodi te spadaju u najpoznatije uzročnike oportunističkih mikoza. Danas je opisano oko 200 vrsta *Candida*, no samo neke dovode do kliničkih infekcija. Čine dio normalne flore čovjekova organizma, te većinu infekcija uzrokuju prilikom oslabljene imunosti kada su mikrobnim supresivni mehanizmi domaćina kompromitirani. Mogu se naći u probavnom sustavu, na sluznici vagine, uretre, na koži, ispod noktiju... Primjerice, koloniziraju usnu šupljinu kod 25 do 50% zdravih osoba. Najčešći izvor za endogeni nastanak infekcije je gastrointestinalni sustav (od usne šupljine do rektuma), dok je kod egzogenog nastanka infekcije to kontaminirani intravaskularni kateter. Najčešće je izolirana *C. albicans*, ali posljednjih godina povećao se broj izolata i ostalih vrsta, posebice *C. glabrata* i *C. parapsilosis*. Osim navedenih, u česte uzročnike infekcija spadaju *C. tropicalis* i *C. krusei*. Učestalost vrsta varira s obzirom na populaciju, geografsko područje i zdravstvenu ustanovu (3).

### 1.2.1. Mikrobiologija

*Candida* je kvasac čije stanice, blastokonidije imaju ovalni oblik i promjer 3 do 5  $\mu\text{m}$  (1, 3). *C. albicans*, za razliku od ostalih vrsta *Candida*, ima sposobnost stvaranja i pseudohife i prave hife (dimorfizam). Vrsta *C. glabrata* ne stvara pseudohife, nego samo blastokonidije (2). Blastokonidije nekih vrsta mogu se i fenotipski mijenjati kako bi se prilagodile uvjetima. Kolonije *Candida* su glatke, ispupčene, bijele do krem boje. Budući da je za njih karakteristično svojstvo (i značajan čimbenik virulencije) stvaranje biofilma na površinama poput katetera i endotrahealnih tubusa, infekcije *Candida* spp. često se povezuju sa zdravstvenom skrbi (1, 3). *Candida* je unutar biofilma otpornija na antifungalne lijekove (8). Kod identifikacije *C. albicans*, osim činjenice da nakon inkubacije u serumu stvara prave hife, može se koristiti i saznanje da na podlogama siromašnim hranjivim tvarima stvara velike, okrugle klamidospore. One su promjera oko 10  $\mu\text{m}$  i obavijene dvostrukom staničnom stijenkom. To su mirujuće i pričuvene stanice koje se stvaraju u sredini nepovoljnoj za život gljive. Kao podloga može se koristiti kukuruzni agar (1, 2). Za identifikaciju izolata češćih vrsta *Candida* kao što su *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* i *C. lusitaniae* koriste se testovi fermentacije i asimilacije šećera (2).

### 1.2.2. Epidemiologija

S obzirom da je glavni izvor infekcija uzrokovanih gljivom *Candida* sam čovjek, većinu kandidoza čine endogene infekcije. *Candida*, kao dio normalne flore domaćina, uzrokuje infekcije u stanjima oslabljene imunosti. Kod kandidemije i diseminirane kandidoze izvor infekcije najčešće je gastrointestinalni sustav. Dolazi do prerastanja sluznice velikim brojem *Candida* spp., a zajedno s oštećenjem integriteta sluznice i do prodiranja navedenih gljiva u krvotok domaćina, odnosno do hematogene diseminacije u brojne organe.

Međutim, kao što je već navedeno, može doći i do egzogenog prijenosa *Candida* spp., posebice prilikom pružanja zdravstvene skrbi pacijentima: pri primjeni otopina za parenteralnu prehranu, endotrahealnih tubusa, kod presadbe srčanih valvula i rožnice, a posebno važan izvor je intravaskularni kateter. Također, izvor infekcije mogu biti kontaminirane ruke zdravstvenog osoblja. Infekcije egzogenog podrijetla nisu manje ozbiljne, ali se često uspješnije liječe jer se u većini slučajeva može odstraniti izvor infekcije (3).

Procijenjeno je da na globalnoj razini bude otprilike 15,5 milijuna slučajeva oralnih, te 140 milijuna slučajeva vulvovaginalnih kandidoza godišnje. Također, smatra se da su gljive roda *Candida* odgovorne za otprilike 700 tisuća invazivnih infekcija godišnje (14). Iako je *C. albicans* još uvijek najčešći uzročnik i površinskih mukokutanih i diseminiranih infekcija, učestalost kandidoza uzrokovanih non-*albicans* vrstama je u porastu (18).

Oralna kandidoza često je povezana sa trenutnom ili nedavno primjenjenom terapijom kortikosteroidima ili drugim imunosupresivima, imunodeficijencijama poput infekcije HIV-om ili dugotrajnom suhoćom usne šupljine (primjerice zbog Sjögrenova sindroma). Iako je *C. albicans* još uvijek vodeći uzročnik kandidoza usne šupljine, provedena su istraživanja koja su pokazala da se značajno povećao udio vrste *C. glabrata* u ukupnom broju izolata (19).

Istraživanja pokazuju da je *C. albicans* odgovorna za 85% do 90% vulvovaginalnih kandidoza, dok je *C. glabrata* uzročnik gotovo svih preostalih slučajeva (20). Po nekim studijama, vulvovaginalna kandidoza se pojavi kod 75% žena barem jednom u njihovom životu, dok u 8% bolesnica dolazi i do recidivnih infekcija. Čimbenici rizika su trudnoća, šećerna bolest, te uporaba antibiotika ili oralnih kontraceptiva s visokim udjelom estrogena. Za razliku od većine ostalih infekcija uzrokovanih rodnom *Candida*, vulvovaginalna kandidoza često zahvaća i imunokompetentne žene (14).

*C. albicans* uzročnik je oko 80-90% kožnih mikoza, ali prema nekim istraživanjima incidencija kožnih mikoza uzrokovanih non-*albicans* vrstama, kao što su *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* i *C. guilliermondii*, povećala se za više od 50%. (15). Najčešći uzročnik onihomikoza je također *C. albicans*, ali značajnim oportunističkim patogenima su se pokazali i *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, te *C. krusei* (21).

Invazivna kandidoza podrazumijeva prisustvo gljiva u krvotoku, unutarnjim organima i sterilnim prostorima. Kandidemija, infekcija koja nastaje prodorom gljiva u krvotok, može biti uzrokovana različitim vrstama, na što imaju utjecaja brojni čimbenici poput dobi, imunosupresije, prethodne primjene antifungika, razlike u postupcima kontrole i prevencije infekcija prilikom zdravstvene skrbi. U dojenčadi i djece najčešći uzročnici kandidemija su *C. albicans* i *C. parapsilosis*, a u starijih osoba prevladava *C. glabrata*. Za vrste *C. glabrata* i *C. krusei* karakteristična je smanjena osjetljivost na antifungike iz skupine azola (npr. flukonazol), pa primjena tih lijekova u antifungalnoj profilaksi može dovesti do infekcija uzrokovanih navedenim vrstama. Nadalje, *C. parapsilosis* čest je uzročnik infekcija prilikom uporabe intravaskularnih katetera. Kandidemija u hospitaliziranih bolesnika je ozbiljno i teško stanje,

koje povezujemo s dvostruko većim rizikom smrti u bolnici u odnosu na pacijente koji imaju infekciju krvi uzrokovanu drugim uzročnikom (3).

Važno je navesti kako je i pretjerana upotreba antibiotika jedan od rizičnih faktora za rast i umnožavanje potencijalnih patogena poput *Candida* spp. Peroralno primjenjeni antibiotici dovode do poremećaja crijevne mikrobiote, odnosno bakterija gastrointestinalnog sustava koje u normalnim uvjetima onemogućavaju pretjeran rast *Candida* spp. (11, 12). Primjerice, gram-pozitivna bakterija *Enterococcus faecalis*, koja je također dio normalne flore ali i oportunistički patogen, u normalnim uvjetima inhibira promjenu gljive *C. albicans* u hifalni oblik čime značajno utječe na njezinu virulenciju (13).

### 1.2.3. Patogeneza i imunologija

Uzročnike koji dovode do infekcija u imunokompetentnih osoba nazivamo primarno patogenima. Gljive koje uzrokuju infekcije u imunokompromitiranog domaćina, poput onih iz roda *Candida*, nazivamo oportunističkim patogenima (8).

Kožne i sluznične kandidoze nastaju lokalnom invazijom kvasaca i pseudohifa. Prisutne su upalne reakcije koje variraju od apscesa do kroničnih granuloma. Do toga dolazi zbog povećanog broja mikroorganizama i oštećenja kože ili epitela. Ukoliko kandida uđe u krvotok, govorimo o sustavnim i diseminiranim infekcijama, te do infekcije može doći u gotovo svakom organu.

Čimbenici patogenosti koji utječu na virulenciju *C. albicans* uključuju adhezine, dimorfizam, fenotipske promjene, ekstracelularne proteaze, fosfolipaze, katalazu, superoksid-dismutazu, čimbenike stvaranja biofilma i integrinu slične molekule (3). Kod *Candida* vrsta dobro je istražena adherencija, koja je usko povezana s njihovom virulencijom. Na primjeru *C. albicans* dokazano je da hifalni oblik ima najveću sposobnost adherencije. Također, proklijala blastokonidija ima veću sposobnost adherencije od one koja nije proklijala. Osim toga, bakterije u usnoj šupljini mogu utjecati na adherenciju. Primjerice *E. coli* povećava, a streptokok smanjuje sposobnost adherencije. Vrste roda *Candida* mogu adherirati pomoću sustava ligand-receptor (manoproteini gljive-fibronektin/laminin na površini stanice) ili pomoću elektrostatičkih van der Waalsovih sila. Važan čimbenik virulencije *Candida* je i promjena oblika gljive iz kvašćeva u hifalni oblik (8). Smatra se da u obliku kvasnice ima mogućnost veće diseminacije, dok sposobnost stvaranja hifa povećava invazivnost (17). *C. albicans* tijekom infekcije stvara hemolizine i još nekoliko različitih toksina (8). Nadalje, poznato je da je stanična imunost (posebno CD4 limfociti) važna u kontroli kožne, a neutrofil

u kontroli sustavne kandidoze. Međutim, imunost na kandidozu nije u potpunosti razjašnjena (3).

#### 1.2.4. Klinička slika kandidoza

Infekcije *Candida* spp., kako je već navedeno, sežu od površinskih do mikoza diseminiranih u više organa.

Kožne kandidoze često zahvaćaju vlažna područja kao što su prepone i pazuh, te takve infekcije nazivamo intertriginoznom kandidozom (15). U takvih se bolesnika javlja svrbež i osip u obliku eritematoznih vezikulopustularnih lezija. U nekim slučajevima, kožne lezije se uočavaju i kod diseminiranih infekcija, te su važne prilikom utvrđivanja etiologije sustavne bolesti (3). Pretilost, šećerna bolest i suprimirana imunost pogoduju nastanku intertriginoznih kandidoza, te njihovim recidivima (15).

Kod sluzničnih kandidoza, često mjesto infekcije jest gastrointestinalni sustav, gdje može biti zahvaćen samo orofarinks, ili se pak može proširiti na jednjak i cijeli probavni sustav. Na jeziku, usnama, gingivi ili nepcu može se pojaviti soor, koji karakteriziraju bjelkaste, pseudomembranozne lezije. Vulvovaginalne kandidoze očituju se iritacijom, svrbežom, vaginalnim iscjetkom i sirastim naslagama na površini sluznice (2, 3). Razlikujemo nekoliko tipova sluzničnih kandidoza. Kod pseudomembranoznog tipa prilikom skidanja navedenih naslaga sluznica krvari, eritematozni tip karakteriziraju bolna i crvena područja, a leukoplakija se očituje u obliku bijelih zadebljanja epitela i bolnim fisurama u kutu usana.

Kod nekih bolesnika s neadekvatnom funkcijom limfocita T može se opaziti rijetko stanje kronične kožno-sluznične kandidoze (3). Takve gljivične infekcije obično reagiraju na liječenje konvencionalnim antifungalnim lijekovima, ali se često vraćaju ubrzo nakon prestanka liječenja (16).

Prodor *Candida* u nokte i okolno područje uzrokuje onihomikozu. Očituje se kao eritematozno i bolno oticanje nabora nokta (2).

Infekcije koje *Candida* spp. uzrokuje u mokraćnom sustavu variraju od blažih, poput asimptomatske kolonizacije mokraćnog mjehura, do ozbiljnih stanja kao što je bubrežni apsces. Kolonizaciji mokraćnog mjehura ovim uzročnikom podložniji su pacijenti s urinarnim kateterom, dijabetesom, opstrukcijom mokraćnog sustava i prethodnim kirurškim zahvatima.

Nadalje, *Candida* spp. može uzrokovati i peritonitis, najčešće u bolesnika na peritonealnoj dijalizi, nakon kirurških zahvata ili perforacije crijeva. Infekcija može ostati



lokalizirana, ali može i doći do diseminirane kandidoze. Do diseminirane kandidoze dolazi zbog hematogenog rasapa gljive u duboka tkiva (3).

### 1.2.5. Laboratorijska dijagnostika kandidoza

Proces laboratorijske dijagnostike kandidoze započinje pravilnim uzimanjem kliničkog uzorka, koji se zatim kultivira i mikroskopski pregledava (3). Uzorak treba biti uzet aseptički, odnosno nakon temeljitog čišćenja mjesta s kojeg se uzima, te što brže transportiran u laboratorij. Mikroskopski pregled uzorka jedna je od najbržih dijagnostičkih metoda. Prisutnost kvasaca ili hifa može se brzo utvrditi, dok se na rezultate kulture čeka nekoliko dana ili tjedana. Morfološki izgled često je dovoljan da zaključimo da se radi o kandidozi, no potrebna je kultivacija da se gljiva identificira do razine vrste. Nakon kultivacije na standardnim podlogama pri 37 °C može se odrediti vrsta *Candida* spp., što je važno jer među vrstama postoji razlika u osjetljivosti na antifungalne lijekove. Uzorci koji mogu biti kontaminirani bakterijama nasaduju se na podloge u kojima je prisutan i antibiotik (3, 9). Kromogena podloga kao što je CHROM-agar omogućuje brzu identifikaciju na temelju morfološkog izgleda, primjerice kod *C. albicans* uočavamo zelene, a kod *C. tropicalis* plave kolonije. Osim toga, u identifikaciji se koriste test germinacije (dokaz *C. albicans*), test rasta na kukuruznom agaru i komercijalno dostupni kitovi koji određuju sposobnost asimilacije šećera. Međutim, danas se umjesto navedenih metoda najčešće koristi MALDI-TOF masena spektrometrija (engl. *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight*). Ukoliko se radi o preparatu ljuščica kože ili strugotine nokta, može se izravno mikroskopski pregledati (9). U tom slučaju rabi se 10 do 20%-tna kalijeva lužina i boja *Calcofluor white*, kojom se oboji stanična stijenka gljiva tako da one fluoresciraju (3, 9). Fluorescentnim mikroskopom lako su uočljive blastokonidije i pseudohife, koje su dovoljne za dijagnozu kandidoze. Uzorak uzet biopsijom lezija na koži boji se metenamin-srebrom po Gomoriju ili nekim drugim bojenjem karakterističnim za gljive. Osjetljivost hemokultura u otkrivanju kandidemije iznosi svega 50%. Za identifikaciju pet najčešćih *Candida* vrsta iz pozitivne hemokulture koristi se PNA-FISH (engl. *peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization*). U dijagnostici invazivnih kandidoza rabe se gljivični biljezi poput 1,3- $\beta$ -glukana i manan/antimanan protutijela, te molekularne pretrage kao što je PCR (engl. *polymerase chain reaction*) kojom se detektiraju nukleinske kiseline gljiva. Važno je napomenuti da na osjetljivost ovih pretraga utječe primjena antifungika (3). Također, detekcija D-arabinitola u serumu pokazatelj je hematogeno diseminirane kandidoze (9).

### 1.2.6. Liječenje i prevencija

Antifungalne lijekove možemo podijeliti u tri glavne skupine: poliene, azole i ehinokandine. Osim navedenih, koriste se još i alilamini i antimetaboliti. Za ishod liječenja ključna je djelotvornost antifungalnog lijeka, ali i čimbenici domaćina (prisutnost neutrofila, popratne infekcije, dob...) (10).

Kod kožnih infekcija i onihomikoze lijekovi se primjenjuju u obliku krema, losiona, masti, pudera i raspršivača, dok su kod sluzničnih infekcija prikladnije suspenzije, tablete, kapi ili čepići. Na temelju statusa domaćina te vrsti i proširenosti infekcije donosi se odluka hoće li se rabiti lijek za lokalnu ili sustavnu primjenu.

Amfotericin B spada u polienske, makrolidne antifungalne lijekove. Primjenjuje se kod teških i za život opasnih infekcija. Njegovu strukturu čini laktonski prsten sa sedam dvostrukih veza. Ne apsorbira se ako se primjeni oralno ili intramuskularno. Intravenski se primjenjuje u obliku amfotericin B dezoksikolata, no da bi se izbjegla nefrotoksičnost razvijeni su lipidni oblici ovoga lijeka. Lipidni oblici imaju bolji sigurnosni profil (manje nuspojave), ali nisu djelotvorniji od konvencionalnog amfotericina B. Amfotericin B veže se za ergosterol u staničnoj membrani gljive, pri čemu nastaju ionski kanali koji uzrokuju oštećenje osmotskog integriteta i staničnu smrt. Osim toga, amfotericin B izravno oštećuje stanične membrane aktivacijom niza oksidativnih reakcija. Najčešće nuspojave su nefrotoksičnost i nuspojave povezane sa samom infuzijom (vrućica, mijalgije, hipotenzija, bronhospazam). Njegov spektar djelovanja uključuje većinu vrsta roda *Candida*, no primjećena je smanjena osjetljivost kod *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* i *C. rugosa*. Rezistencija može nastati jer gljiva u staničnoj membrani ima manje ergosterola ili je ergosterol zamijenjen drugim sterolima (npr. fekosterolom). Smatra se da je ova rezistencija posljedica defekta u genima koji kodiraju enzime važne u sintezi ergosterola.

Nistatin je polienski antifungik. Koristi se lokalno kod infekcija usne šupljine, vagine i oka.

Azoli se prema strukturi dijele na imidazole i triazole. U triazole ubrajamo flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i izavukonazol, te svi oni imaju sustavno djelovanje. Među imidazolima samo ketokonazol ima sustavno djelovanje. Za liječenje kožnih i sluzničnih kandidoza primjenjuju se u peroralno ili u obliku krema, losiona i masti. Mehanizam djelovanja azola je inhibicija citokrom P-450 lanosterol 14- $\alpha$ -demetilaze. Tako oštećuju sintezu membrane jer navedeni enzim pretvara lanosterol u ergosterol. Azoli na *Candida* spp. djeluju fungistatski. Ketokonazol ima značajne endokrinološke nuspojave i izraženu hepatotoksičnost, te su

kliničke indikacije za primjenu prilično ograničene. Može se koristiti u liječenju mukokutane kandidoze i za sprječavanje kandidoze usne šupljine u imunosuprimiranih bolesnika. Flukonazol se danas često primjenjuje, a djeluje na većinu vrsta roda *Candida*. Međutim, *C. krusei* smatra se urođeno rezistentnom na flukonazol, a osjetljivost je smanjena i kod *C. glabrata*. Rezistencija može biti posljedica različitih mehanizama poput promjena u stvaranju ciljnog enzima zbog mutacije u genima koji kodiraju ovaj enzim, pojačani efluks azola iz stanice, defekti drugih gena u sintezi ergosterola, stvaranje biofilma i postojanje stanica perzistera. Flukonazol ima dobru bioraspoloživost i nisku toksičnost (10, 22). Primjenjuje se u liječenju kandidemije i sluznične kandidoze. Liječenje simptomatske kandidurije ovisi o kliničkom stanju pacijenta, mjestu infekcije, te farmakokinetским i farmakodinamskim osobinama lijeka. Prvi lijek izbora je flukonazol zato što, osim što ima prihvatljive nuspojave, postiže visoku koncentraciju u urinu. Može se primjenjivati oralno i parenteralno. Kod asimptomatske kandidurije često je dovoljno samo ukloniti kontaminirani kateter kao izvor infekcije, bez upotrebe antifungika (3, 10). Itrakonazol se primjenjuje peroralno i intravenski. Apsorpcija nakon peroralne primjene varira od osobe do osobe, pa je preporučljivo pratiti koncentraciju lijeka u krvi. Primjenjuje se u liječenju kožne i sluznične kandidoze. Vorikonazol je noviji triazol, primjenjuje se parenteralno i intravenski, a rabi se u liječenju diseminirane kandidoze. Itrakonazol i vorikonazol često stupaju u interakcije s drugim lijekovima. Posakonazol je dostupan u obliku peroralne suspenzije, tableta i koncentrata za otopinu za infuziju. Koristi se za liječenje orofaringealne kandidoze (10). Kod visokorizičnih skupina bolesnika profilaksa posakonazolom pokazala se učinkovitom u smanjenju kolonizacije, međutim postoji mogućnost za nastanak infekcija uzrokovanih rezistentnim *Candida* spp. (3).

Ehinokandini su visokoselektivni, semisintetički lipopeptidi. Ihibirajući 1,3- $\beta$ -D-glukan sintazu sprječavaju sintezu 1,3- $\beta$ -D-glukana, koji kao sastavni dio stanične stijenke održava osmotski integritet stanice gljive. Selektivno su toksični samo za gljive (ljudi nemaju 1,3- $\beta$ -D-glukan). Na *Candida* spp. djeluju fungicidno. Primjenjuju se intravenski, prodiru u većinu organa i dobro se podnose. U ehinokandine ubrajamo kaspofungin, anidulafungin i mikafungin (10, 22). U slučaju invazivne infekcije nužno je sustavno liječenje, a izbor lijeka ovisi o tipu infekcije, vrsti uzročnika i općem stanju domaćina. Za početno liječenje preporuka je primjena ehinokandina u trajanju od minimalno još 14 dana po završetku kandidemije (3). Anidulafungin se koristi kod invazivne kandidoze u odraslih bolesnika bez neutropenije, a mikafungin u djece i odraslih za liječenje invazivne kandidoze i profilaksu infekcija *Candida* spp. u bolesnika s presađenim krvotvornim matičnim stanicama. U slučaju infekcije vrstom *C. parapsilosis*, ne preporučuje se kaspofungin kao lijek prvog izbora. Kod stabilnih bolesnika

koji nisu prethodno dobivali azole, lijek izbora kod invazivne kandidoze može biti i flukonazol. Kod neutropeničnih bolesnika koji su primali profilaksu treba promijeniti terapiju koja će se koristiti u svrhu liječenja. Rezistencija na ehinokandine posljedica je promjene Fks podjedinice enzima glukan-sintaze.

Flucitozin (5-fluorocitozin), fluorirani analog pirimidina, je jedini antimetabolit u skupini antifungika. Interferira sa sintezom DNA, RNA i proteina. Njegov metabolit 5-fluorouridilna kiselina natječe se s uracilom u sintezi RNA, te posljedično inhibira sintezu DNA i proteina. Rabi se u kombinaciji s amfotericinom B ili flukonazolom, jer prilikom monoterapije može doći do rezistencije gljive. Rezistencija gljiva na navedeni lijek se razvija zbog gubitka aktivnosti enzima permeaze, čime dolazi do smanjenog ulaska lijeka u stanicu, te enzima citozin-deaminaze i FUMP-pirofosforilaze koji su nužni za konverziju flucitozina. Ima odličnu peroralnu bioraspoloživost. Praćenjem serumskih koncentracija izbjegava se toksičnost (hepatotoksičnost, supresija koštane srži).

U alilamine ubrajamo terbinafin koji ima sustavno djelovanje i naftifin koji se primjenjuje lokalno. Inhibicijom skvalen-epoksidaze smanjuju udio ergosterola u staničnoj membrani gljive.

Grizeofulvin se primjenjuje peroralno. Inhibira gljivični rast tako što inhibira mitozu (10, 22).

Mjere prevencije infekcija uzrokovanih *Candida* spp. uključuju ograničavanje primjene antimikotika širokog spektra, pravilna zdravstvena skrb (primjerice prilikom njege bolesnika s kateterom) i strogo pridržavanje mjera za sprječavanje širenja infekcije (3). Potrebno je održavati cjelovitu imunost i izbjegavati sve što uzrokuje neravnotežu flore (2).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovoga rada je prikazati mikrobiološke i epidemiološke značajke kandidoza u vanbolničkoj populaciji Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2012. do 2021. godine, utvrditi vrste patogena te postoje li značajne razlike u pojavnosti infekcije temeljene na promatranim parametrima.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U ovom retrospektivnom istraživanju pregledana je arhiva Nastavnog Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u desetogodišnjem periodu od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine. Analizirani su podaci o vrsti izoliranih gljiva, dobi i spolu bolesnika, vrsti uzorka, te datum uzimanja uzorka.

Struktura bolesnika prema promatranim parametrima prezentira se upotrebom apsolutnih i relativnih frekvencija, koje se prikazuju grafičkim i tabelarnim putem. Numeričke vrijednosti se prezentiraju upotrebom metoda deskriptivne statistike, i to medijana kao srednje vrijednosti, te interkvartilnog raspona kao pokazatelja odstupanja oko srednjih vrijednosti, dok je normalnost razdiobe prethodno ispitana Kolmogorov-Smirnov testom.

Prisutnost razlike u zastupljenosti bolesnika prema promatranim parametrima ispituje se  $\chi^2$  testom, dok se razlika u zastupljenosti non-*albicans* vrsta ispituje Z testom za dva nezavisna uzorka.

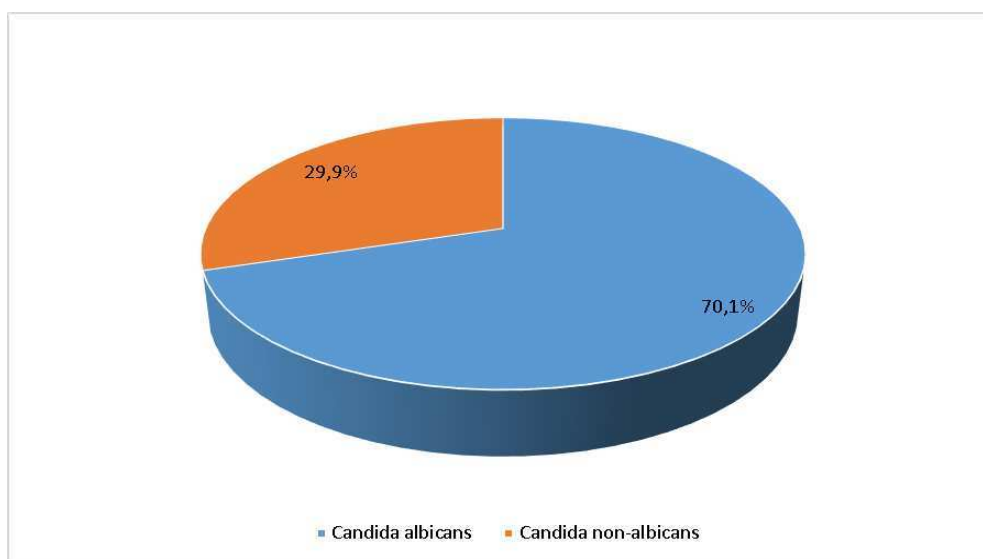
Kao pokazatelj prisutnosti trenda se koristi koeficijent nagiba linearnog regresijskog modela ( $\beta$ ). Razlika u dobi s obzirom na vrstu kandidate ispituje se Mann-Whitney U testom, te Kruskal-Wallis testom sa post hoc ispitivanjem.

Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ . Analiza je napravljena pomoću statističkog programa STATISTICA 13 (TIBCO, California).

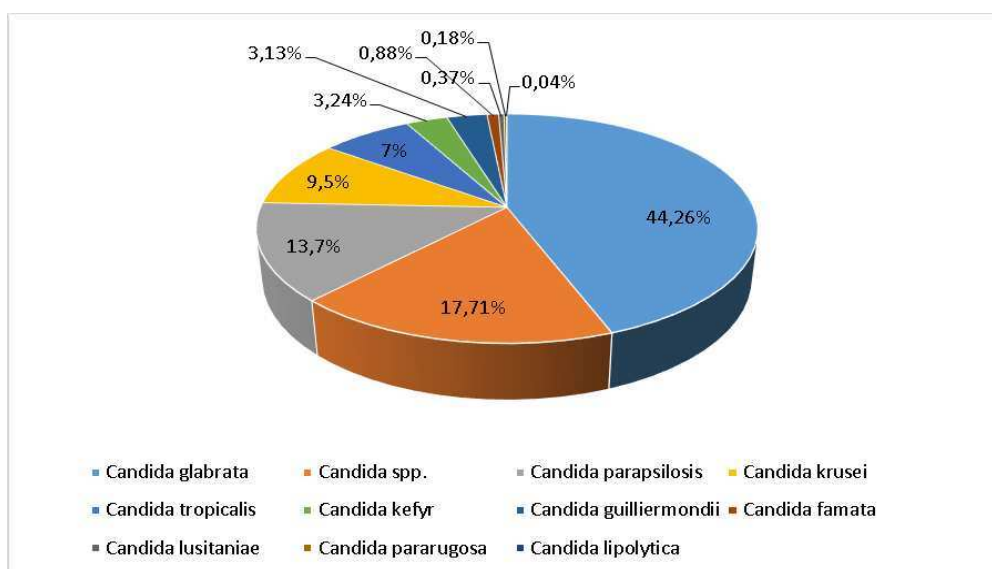


## **4. REZULTATI**

U vanbolničkoj populaciji Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2012. do 2021. godine obrađeno je ukupno 9083 izolata iz roda *Candida*. Njih 6367 (70,1%) činili su izolati vrste *C. albicans* (Slika 1). Izolata *C. non-albicans* vrsta bilo je 2716 (29,9%), od čega: 1202 (13,23%) *C. glabrata*, 372 (4,1%) *C. parapsilosis*, 258 (2,84%) *C. krusei*, 190 (2,09%) *C. tropicalis*, 88 (0,97%) *C. kefyr*, 85 (0,94%) *C. guilliermondii*, 24 (0,26%) *C. famata*, 10 (0,11%) *C. lusitaniae*, 5 (0,06%) *C. pararugosa* i 1 (0,01%) *C. lipolytica*, a 481 izolat je izdan kao *C. spp.* bez identifikacije o kojoj se vrsti *non-albicans* kandidate radi (5,3%) (Slika 2).



**Slika 1.** Raspodjela *C. albicans* i *C. non-albicans* u ukupnom broju izolata (N=9083)



**Slika 2.** Raspodjela *C. non-albicans* izolata na osnovu uzročnika (N=2716)

Iz raspodjele ukupnog broja izolata prema spolu može se zaključiti da je infekcija *Candidom*, neovisno o *Candida* vrsti, učestalija kod ženskog spola (74,52%). Kod oba spola najčešći izolat je *C. albicans* (69,61% kod ženskog, te 71,52% kod muškog spola).

Osobe muškog spola 1,03 puta učestalije imaju *C. albicans* (N=1655; 71,52%) u odnosu na zastupljenost *C. albicans* kod ženskog spola (N=4712; 69,91%), no nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti *C. albicans* i *C. non-albicans* izolata između muškog i ženskog spola ( $\chi^2=3,00$ ;  $P=0,083$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Raspodjela *C. albicans* i *C. non-albicans* izolata prema spolu

	spol				$\chi^2$	P*
	muški		ženski			
	N	%	N	%		
<i>C. albicans</i>	1655	71,52	4712	69,61	3,00	0,083
<i>C. non-albicans</i>	659	28,48	2057	30,39		

\* Hi-kvadrat test

*C. glabrata* je najčešći izolat u ukupnom broju *non-albicans* izolata kod muškog (N=237; 35,96%), kao i kod ženskog spola (N=965; 46,91%). Kod ženskog spola je 1,3 puta učestalija u odnosu na muški spol. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti *non-albicans* vrsta prema spolu.

*C. glabrata*, *C. tropicalis* i *C. kefyr* zauzimaju statistički značajno veći udio kod osoba ženskog spola u odnosu na muški spol, a *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. parapsilosis* i *C. spp.* učestalije su među osobama muškog spola u odnosu na ženski spol (Tablica 6).

**Tablica 6.** Raspodjela izolata non-*albicans* vrsta prema spolu

	spol				$\chi^2$	<i>P</i> **	<i>P</i> ***
	muški		ženski				
	N	%	N	%			
<i>C. glabrata</i>	237	35,96	965	46,91			<b>&lt;0,001</b>
<i>C. spp.</i>	146	22,15	335	16,29			<b>&lt;0,001</b>
<i>C. parapsilosis</i>	131	19,88	241	11,72			<b>&lt;0,001</b>
<i>C. krusei</i>	73	11,08	185	8,99			0,111
<i>C. tropicalis</i>	24	3,64	166	8,07			<b>&lt;0,001</b>
<i>C. kefyr</i>	12	1,82	76	3,69	80,32*	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,018</b>
<i>C. guilliermondii</i>	20	3,03	65	3,16			0,868
<i>C. famata</i>	10	1,52	14	0,68			<b>0,045</b>
<i>C. lusitaniae</i>	6	0,91	4	0,19			<b>0,008</b>
<i>C. pararugosa</i>	0	0,00	5	0,24			0,208
<i>C. lipolytica</i>	0	0,00	1	0,05			0,566

\* Zbog malih frekvencija *C. pararugosa* i *C. lipolytica* nisu uključene u ispitivanje

\*\* Hi-kvadrat test

\*\*\* Z test razlike u porcijama dva nezavisna skupa

Srednja životna dob bolesnika kod kojih je izolirana *C. non-albicans* je 4 godine veća u odnosu na dob bolesnika kod kojih je izolirana *C. albicans*, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike (Tablica 7).

**Tablica 7.** Srednja vrijednost životne dobi bolesnika

	Me	IQR	Z	<i>P</i> *
<i>C. albicans</i>	60,00	(40,00-71,00)		
<i>C. non-albicans</i>	64,00	(51,00-72,00)	9,45	<b>&lt;0,001</b>

\* Mann-Whitney U test

Među bolesnicima kod kojih je izolirana non-*albicans* vrsta utvrđena je najveća starosna dob kod onih s izoliranom vrstom *C. pararugosa* (Me=71; IQR=58,00-71,00), te je za 23 godine veća u odnosu na starosnu dob bolesnika kod kojih je izolirana *C. lusitaniae* (Me=48; IQR= 41,00-72,52). Ispitivanjem je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike (H=164,40; *P*<0,001) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Srednja vrijednost životne dobi bolesnika

	Me	IQR	H	P*
<i>C. pararugosa</i>	71,00	(58,00-71,00)		
<i>C. tropicalis</i>	66,00	(63,00-72,25)		
<i>C. glabrata</i>	65,00	(58,00-73,00)		
<i>C. guilliermondii</i>	62,00	(49,00-75,00)		
<i>C. kefyr</i>	62,00	(42,25-76,75)		
<i>C. famata</i>	61,50	(44,00-68,00)	164,40	<0,001
<i>C. albicans</i>	60,00	(40,00-71,00)		
<i>C. krusei</i>	59,00	(40,00-70,00)		
<i>C. parapsilosis</i>	59,00	(43,25-72,00)		
<i>C. lipolytica</i>	57,00	(57,00-57,00)		
<i>C. spp.</i>	57,00	(35,00-69,50)		
<i>C. lusitaniae</i>	48,00	(41,00-72,75)		

\* Kruskal-Wallis test

Post hoc ispitivanjem utvrđeno je da osobe koje su imale infekciju uzrokovanu s *C. glabrata* imaju statistički značajno veću dob u odnosu na osobe kod kojih su izolirane *C. parapsilosis* ( $P<0,001$ ), *C. krusei* ( $P<0,001$ ), i *C. spp.* ( $P<0,001$ ). Također, statistički je značajno veća dob osoba kod kojih je izolirana *C. tropicalis* u odnosu one kod kojih su uzročnici infekcije *C. parapsilosis* ( $P<0,001$ ), *C. krusei* ( $P<0,001$ ) i *C. spp.* ( $P<0,001$ ), dok ostale razlike u dobi pacijenata nisu utvrđene ( $P>0,05$ ).

Nije pronađen statistički značajan trend pada ili rasta kod *C. albicans* i *C. non-albicans* (ukupno). U promatranom desetogodišnjem razdoblju utvrđen je statistički značajan porast broja izolata vrste *C. parapsilosis*, te se očekuje porast pojavnosti od 1,9 bolesnika godišnje ( $\beta=1,90$ ;  $P=0,028$ ). *C. famata* bilježi pad pojavnosti u promatranom razdoblju, te se očekuje pad u prosjeku za 0,34 pojavnosti godišnje ( $\beta=0,34$ ;  $P=0,047$ ). *C. spp.* (neidentificirane non-*albicans* vrste) također imaju tendenciju pada, te se očekuje smanjenje pojavnosti u prosjeku za 5,99 pojavnosti godišnje ( $\beta=-5,99$ ;  $P=0,021$ ) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Pojavnost vrsta prema godinama sa ispitivanjem prisutnosti trenda

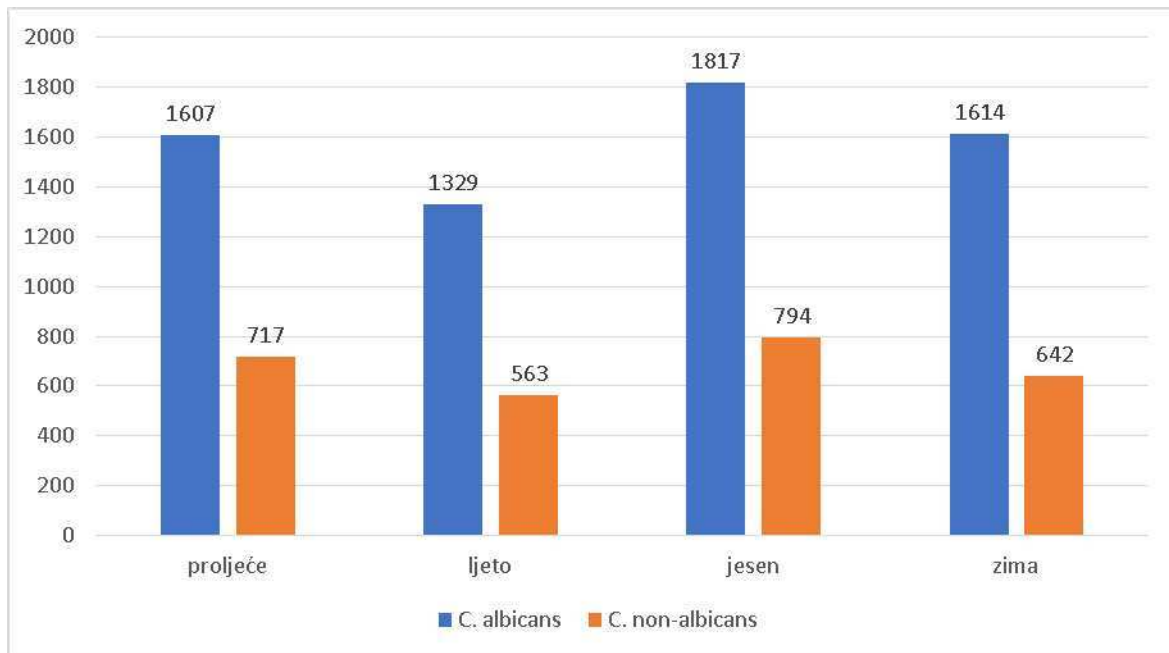
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	$\beta$	$P^*$
<i>C. albicans</i>	538	729	806	771	761	666	612	749	331	404	-29,39	0,053
<i>C. famata</i>	1	4	6	3	4	2	1	1	2	0	-0,34	<b>0,047</b>
<i>C. glabrata</i>	79	120	119	179	159	140	127	149	60	70	4,48	0,249
<i>C. guilliermondii</i>	8	17	13	13	9	2	1	14	6	2	-1,02	0,051
<i>C. kefyr</i>	4	22	13	11	9	9	5	5	2	8	0,98	0,063
<i>C. krusei</i>	6	25	38	25	43	27	28	33	16	17	0,02	0,493
<i>C. lipolytica</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,02	0,315
<i>C. lusitaniae</i>	0	1	4	2	1	2	0	0	0	0	-0,19	0,102
<i>C. parapsilosis</i>	33	29	36	22	44	27	43	50	47	41	1,90	<b>0,028</b>
<i>C. pararugosa</i>	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0,15	0,208
<i>C. spp.</i>	66	65	66	48	34	84	75	31	2	10	-5,99	<b>0,021</b>
<i>C. tropicalis</i>	10	17	47	16	27	11	19	31	4	8	-1,19	0,218
Non- <i>albicans</i> (ukupno)	207	300	342	319	330	304	300	319	139	156	-10,81	0,207

\* Kao pokazatelj prisutnosti trenda se koristi koeficijent nagiba linearnog regresijskog modela

Kod *C. albicans* (N=1817) i *C. non-albicans* (N=794) izolata može se utvrditi najveća pojava u jesenskim mjesecima.

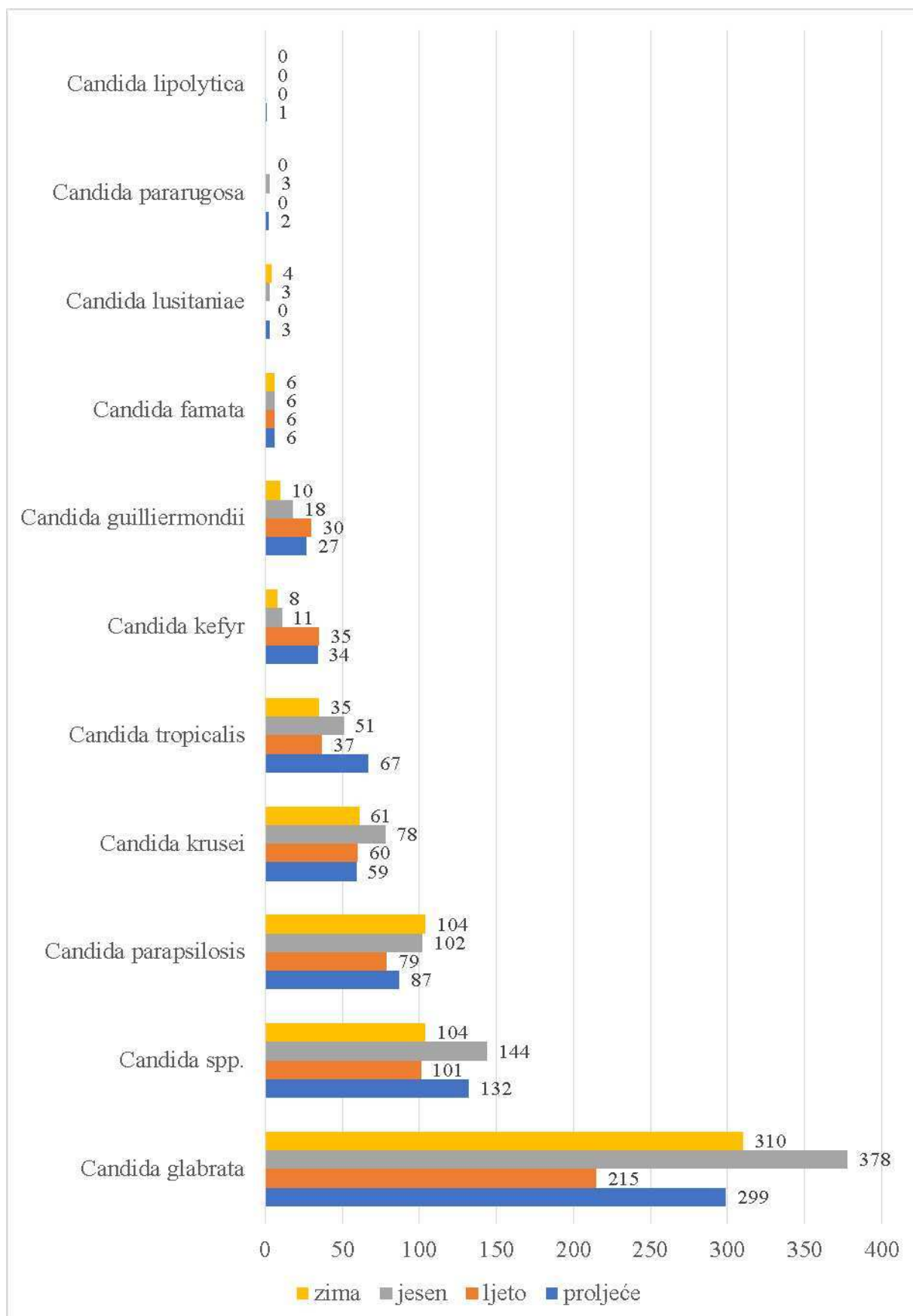
Pojavnost *C. albicans* je za 1,37 puta veća u jesenskom razdoblju kada je prisutna u najvećem broju (N=1817), u odnosu na pojavnost ljeti kada se bilježi 1329 izolata. Ispitivanjem je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u pojavnosti prema godišnjem dobu ( $\chi^2=75,71$ ;  $P<0,001$ ).

Pojavnost *C. non-albicans* je za 1,41 puta veća u jesenskom razdoblju kada je prisutna u najvećem broju (N=794) u odnosu na pojavnost u periodu ljeta kada je prisutna 563 puta. Ispitivanjem je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u pojavnosti prema godišnjem dobu ( $\chi^2=43,44$ ;  $P<0,001$ ) (Slika 3).



**Slika 3.** Raspodjela *C. albicans* i *C. non-albicans* izolata prema godišnjim dobima

Vrsta *C. lipolytica* izolirana je samo jednom tijekom promatranog razdoblja, i to u proljeće. *C. famata* je u jednakom broju zastupljena u svim godišnjim dobima. Najveći broj izolata *C. tropicalis* bilježi se u proljeće. Gljive *C. parapsilosis* i *C. lusitaniae* najčešće su izolirane u zimskom periodu. Izolati vrsta *C. guilliermondii* i *C. kefyr* najučestaliji su ljeti, dok su ostale vrste najčešće zastupljene u jesen (Slika 4).

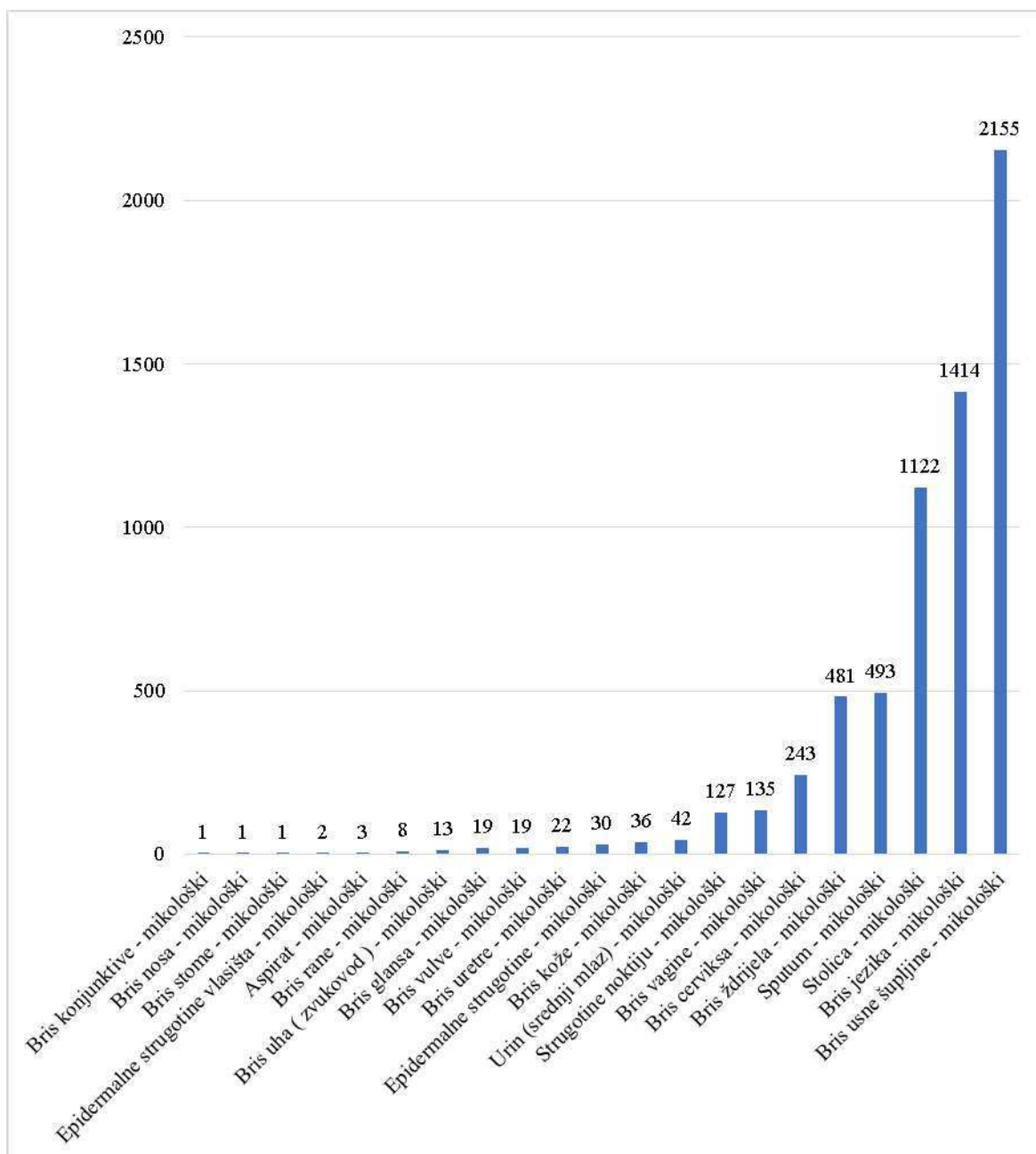


Slika 4. Raspodjela izolata *C. non-albicans* uzročnika prema godišnjim dobima

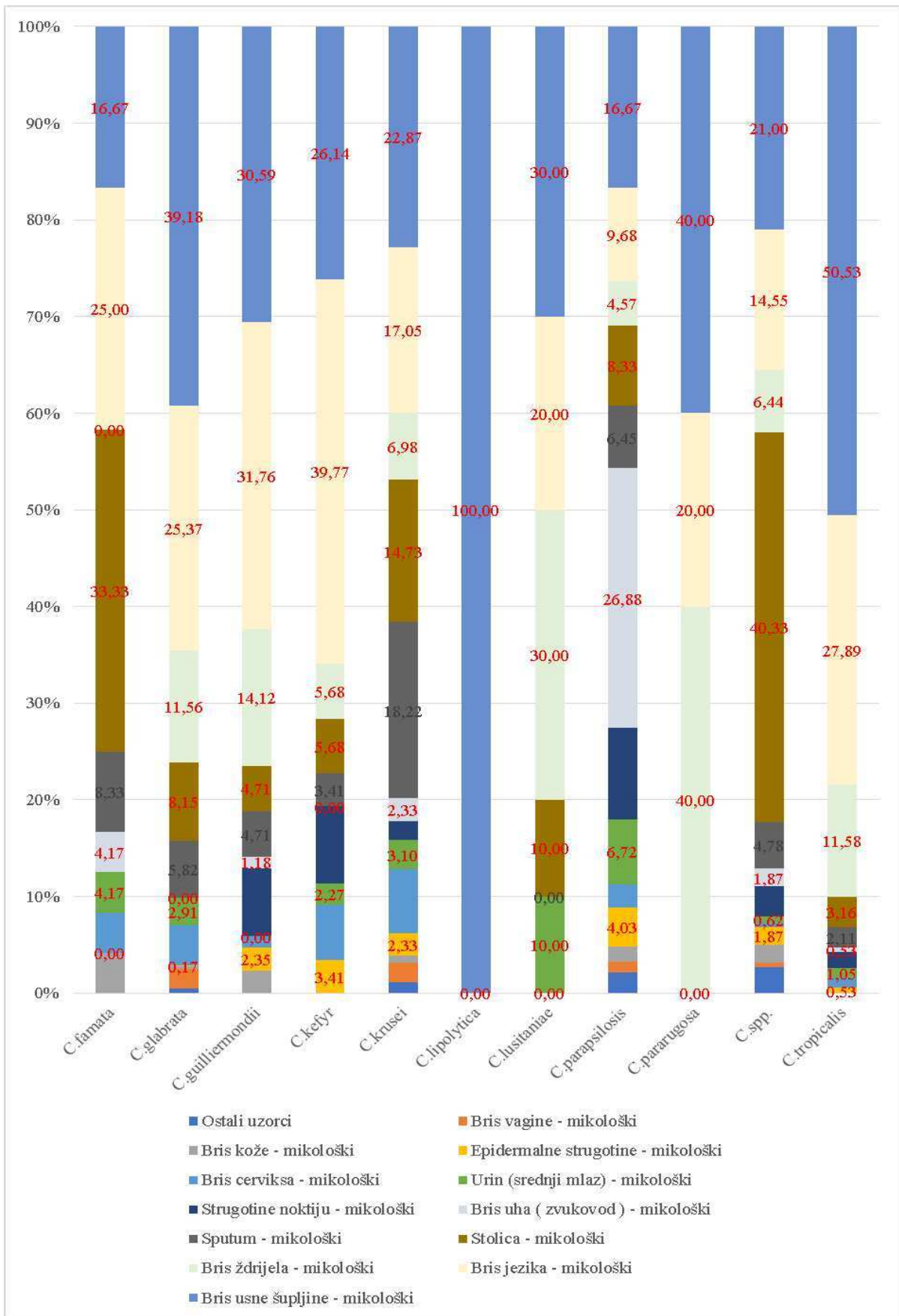


Iz raspodjele ukupnog broja izolata (N=9083) prema tipu uzorka uočava se da je *Candida*, neovisno o *Candida* vrsti, najčešće izolirana iz brisa usne šupljine (33,06%), a slijede bris jezika (21,94%) i uzorak stolice (16,59%). U promatranom desetogodišnjem razdoblju *Candida* nije pronađena u slijedećim uzorcima: bris katetera, bris kontaktne leće, bris nazofarinksa, bris orificijuma uretre, bris pustule, te ejakulat.

Najviše izolata iz uzorka brisa usne šupljine može se naći kod vrsta *C. albicans* (N=2155; 33,85%), *C. glabrata* (N=471; 39,18%), *C. krusei* (N=59; 22,87%), *C. tropicalis* (N=96; 50,53%) i *C. lipolytica* (N=1; 100%). Identifikacija non-*albicans* vrsta najčešće nije rađena za izolate iz uzoraka stolica. *C. parapsilosis* najčešće je izolirana iz uzorka brisa uha tj. zvukovoda (N=100; 26,88%), dok se najviše izolata iz uzorka brisa jezika može naći kod *C. kefyr* (N=35; 39,77%) i *C. guilliermondii* (N=27; 31,76%). *C. pararugosa* i *C. lusitaniae* najčešće su pronađene u uzorcima brisa usne šupljine i brisa ždrijela, gdje su izolirane po 2 *C. pararugosa*, te po 3 *C. lusitaniae* (Slika 5, Slika 6).



Slika 5. Raspodjela *C. albicans* izolata prema tipu uzorka (N=6367)



Slika 6. Raspodjela izolata *C. non-albicans* vrsta prema tipu uzorka (N=6367)

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju prikazane su mikrobiološke i epidemiološke značajke kandidoza u vanbolničkoj populaciji Splitsko-dalmatinske županije u periodu od 10 godina (2012.-2021.), te je provedena statistička analiza kako bi se utvrdilo postoje li značajne razlike u pojavnosti infekcije temeljene na promatranim parametrima.

*C. albicans* još uvijek je vodeći uzročnik kandidoza (63-70%) (25, 41). Prema nekim istraživanjima, *C. albicans* je u posljednja dva desetljeća bila odgovorna i za više od 80% infekcija uzrokovanih gljivama iz roda *Candida* (23). U istraživanju koje su 2019. godine proveli Hu i suradnici utvrđeno je da je *C. albicans* bila najčešći izolat, čineći 75,37% ukupnog broja izolata (27). Slično navedenim rezultatima, i u ovom istraživanju *C. albicans* je sa udjelom od 70,1% bila najčešće izolirana vrsta.

No, zadnjih godina brojna istraživanja ukazuju na sve veću važnost non-*albicans* uzročnika infekcija, poput *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* i ostalih. Nekoć se *C. glabrata* smatrala relativno nepatogenom vrstom koja rijetko uzrokuje ozbiljne infekcije u čovjeka. Međutim, zbog raširene i sve češće primjene immunosupresivne terapije zajedno s antimikoticima širokog spektra, učestalost mukokutanih i sistemskih infekcija uzrokovanih s *C. glabrata* značajno je porasla. Štoviše, ovisno o mjestu infekcije *C. glabrata* je često, nakon *C. albicans*, drugi najčešći uzročnik kandidoza (26). Naime, navedena vrsta ima intrinzično nisku osjetljivost na antimikotike iz skupine azola kao što je primjerice flukonazol, koji se često koristi u profilaksi gljivičnih infekcija. Molekularna osnova smanjene osjetljivosti nije u potpunosti razjašnjena, no potencijalni mehanizam jest relativno nizak afinitet lanosterol demetilaze za azole ili relativno visoka sposobnost povećanja ekspresije ERG11 nakon izloženosti lijeku (43). Prema istraživanju koje su proveli Pfaller i suradnici gljivice vrste *C. albicans* pokazale su osjetljivost od 98% na djelovanje flukonazola, dok osjetljivost *C. glabrata* iznosi svega 68,7% (29). I intrinzična i stečena rezistencija na flukonazol od velikog su kliničkog značaja, te je potrebno pratiti trendove osjetljivosti prema kojima će se moći prilagoditi empirijska i ciljana antifungalna terapija (31). Nedavna desetogodišnja analiza rasprostranjenosti non-*albicans* vrsta diljem svijeta pokazala je da je *C. glabrata* najčešća vrsta, a često su izolirane i *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* te *C. krusei*, s određenim varijacijama u učestalosti vrsta s obzirom na geografsko područje (28). U istraživanju koje su proveli Muadcheingka i Tantivitayakul udio vrste *C. glabrata* iznosio je 15,2% (24). Naše istraživanje je u korelaciji s ovim rezultatima, budući da *C. glabrata*, kao druga najčešće izolirana vrsta, čini 13,23% ukupnog broja izolata. U našem istraživanju vrstu *C. glabrata* po učestalosti slijede *C. spp.* (5,3%), *C. parapsilosis* (4,1%), *C. krusei* (2,84%) i *C. tropicalis* (2,09%), što se može usporediti s prethodno navedenim istraživanjem gdje je uočeno 3,2% *C. parapsilosis* i

1,6% *C. krusei*, te nešto veći udio *C. tropicalis* (10,4%) (24). Manji udio *C. tropicalis* u našem istraživanju može se objasniti varijacijama s obzirom na geografsko područje. Naime, Muadcheingka i Tantivitayakul su svoje istraživanje provodili na Tajlandu, a neka istraživanja pokazuju da je navedena vrsta zastupljenija u Aziji (11,7%) u odnosu na europski kontinent (4,9%) (29).

U promatranom desetogodišnjem razdoblju bilježi se značajan pad udjela *C. spp.*, neidentificiranih non-*albicans* vrsta tj. onih čija identifikacija nije napravljena do razine vrste. Osim toga, utvrđen je i statistički značajan porast broja izolata vrste *C. parapsilosis*, što je u korelaciji s podacima iz svjetske literature (32, 40). Istraživanje koje su proveli Arsić Arsenijević i suradnici ističe sve veću zastupljenost infekcija *C. parapsilosis* i u nama susjednoj Srbiji, gdje je ova vrsta u promatranom periodu bila odgovorna za 46% infekcija kod odraslih (39). Ovo istraživanje pokazalo je da pojavnost vrste *C. famata* ima tendenciju pada.

U ovom istraživanju utvrđena je značajna razlika u pojavnosti gljiva roda *Candida* prema godišnjem dobu. Pojavnost *C. albicans* je za 1,37 puta veća u jesenskom razdoblju (N=1817) u odnosu na pojavnost tijekom ljeta (N=1329). Također, non-*albicans* vrste u jesenskom razdoblju su izolirane u najvećem broju (N=794), dok ih je u ljeto bilo 1,41 puta manje (N=563). Sličnost s ovim rezultatima možemo uočiti u istraživanju koje su proveli Edi-Osagie i suradnici. Infekcije gljivama roda *Candida* kod nedonoščadi bile su najčešće zastupljene u periodu od rujna do veljače (73%) (37). Nadalje, u istraživanju provedenom 2016. godine promatrajući sezonsku distribuciju izolata Kim i suradnici utvrdili su da je najviše *Candida* izolata zabilježeno u proljeće (N=73), a zatim slijedi jesen (N=68). U usporedbi s našim istraživanjem, glavna razlika je to što Kim i suradnici najmanji broj izolata bilježe zimi (N=54) (38).

Promatrajući povezanost spola s razvojem infekcije, može se zaključiti da je infekcija *Candidom*, neovisno o *Candida* vrsti, učestalija kod ženskog spola, što je u skladu sa podacima iz drugih istraživanja (19, 42). *C. glabrata* je najčešći izolat u ukupnom broju non-*albicans* izolata kod muškog (N=237; 35,96%) i kod ženskog spola (N=965; 46,91%). U ovom istraživanju utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti non-*albicans* vrsta prema spolu. *C. glabrata*, *C. tropicalis* i *C. kefyr* učestalije su kod osoba ženskog spola u odnosu na muški spol, dok su *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. parapsilosis* i *C. spp.* učestalije među osobama muškog spola u odnosu na ženski spol.

Prema nekim istraživanjima, učestalost infekcija uzrokovanih s *C. albicans* smanjuje se s porastom dobi bolesnika, dok za non-*albicans* vrste vrijedi suprotno (33, 34). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna razlika u dobi osoba kod kojih je

izolirana *C. albicans* u odnosu na one kod kojih su pronađene non-*albicans* vrste. Srednja vrijednost životne dobi bolesnika kod kojih je izolirana *C. non-albicans* je za 4 godine veća u odnosu na dob bolesnika kod kojih je izolirana *C. albicans*, te iznosi 64 godine. Među bolesnicima kod kojih je izolirana non-*albicans* vrsta, najveću starosnu dob imaju osobe s uzročnikom *C. pararugsa* (Me=71; IQR=58,00-71,00), dok najmanju srednju vrijednost dobi nalazimo kod bolesnika kod kojih je izolirana *C. lusitaniae*, te ona iznosi 48 godina (IQR=41,00-72,75).

Nadalje, istraživanja pokazuju da je incidencija infekcija s *C. glabrata* veća u odraslih nego u djece i novorođenčadi (30). Hassan i suradnici 2021. godine utvrdili su da se učestalost infekcije s *C. glabrata* povećava s porastom dobi bolesnika, te da je navedena vrsta bila češće zastupljena kod bolesnika starijih od 70 godina u odnosu na ostale dobne skupine (31). Također, rezultati istraživanja koje su proveli Muñoz i suradnici pokazuju da su bolesnici s infekcijom uzrokovanom *C. tropicalis* bili stariji u odnosu na bolesnike kod kojih su izolirane druge vrste (Me=67 naspram Me=56) (35). S druge strane, u istraživanju u Norveškoj koje je obuhvatilo period od 22 godine, vrsta *C. parapsilosis* pokazala se kao drugi najčešći uzročnik kandidoza u novorođenčadi (32). *C. krusei* je pak, prema nekim istraživanjima, bila najučestalija u grupi bolesnika u dobi od 20 do 39 godina (36). Navedeno možemo povezati s rezultatima ovog istraživanja gdje je utvrđeno da osobe koje su imale infekciju uzrokovanu s *C. glabrata* imaju statistički značajno veću dob u odnosu na osobe kod kojih su izolirane *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. spp.* Također, statistički je značajno veća dob osoba kod kojih je izolirana *C. tropicalis* u odnosu na one kod kojih su uzročnici infekcije *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. spp.*

## **6. ZAKLJUČCI**



1. U razdoblju od 2012. do 2021. godine na Nastavnom Zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije izolirano je ukupno 9083 izolata gljiva roda *Candida*.
2. *C. albicans* je bila najčešći izolat u ukupnom broju izolata (70,1%), a najčešće izolirana non-*albicans* vrsta je *C. glabrata* (13,23%), za koju je poznato da ima slabiju osjetljivost na lijekove iz skupine azola poput flukonazola, jednog od najčešće korištenih antifungika. Vrsta *C. krusei* koja je intrinzički rezistentna na flukonazol treća je po učestalosti (2,84%) među non-*albicans* izolatima.
3. Visok stupanj rezistencije od velikog je kliničkog značaja, te je potrebno usmjeriti pažnju na racionalniju primjenu antifungalnih lijekova.
4. U ovom istraživanju utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti non-*albicans* vrsta između muškog i ženskog spola.
5. *C. glabrata*, *C. tropicalis* i *C. kefyr* zauzimaju značajno veći udio kod osoba ženskog spola u odnosu na muški spol. *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. parapsilosis* i *C. spp.* učestalije su među osobama muškog spola u odnosu na ženski spol. *C. glabrata* je bila najčešći izolat u ukupnom broju non-*albicans* izolata kod oba spola.
6. Srednja vrijednost životne dobi osoba kod kojih je izolirana *C. non-albicans* iznosi 64 godine, te je za 4 godine veća u odnosu na dob osoba kod kojih je izolirana *C. albicans*.
7. Među osobama kod kojih je izolirana non-*albicans* vrsta, utvrđeno je da najveću starosnu dob imaju oni kod kojih je izolirana *C. pararugsa* (Me=71; IQR=58,00-71,00). Dob osoba kod kojih je izolirana *C. lusitaniae* je za 23 godine manja te iznosi 48 godina (IQR=41,00-72,75).
8. Utvrđeno je da je statistički značajno veća dob osoba koje su imale infekciju uzrokovanu vrstom *C. glabrata* u odnosu na osobe kod kojih su izolirane *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. spp.* Također, statistički je značajno veća dob osoba kod kojih je izolirana *C. tropicalis* u odnosu na osobe kod kojih su uzročnici infekcije *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. spp.*
9. Iz raspodjele ukupnog broja izolata prema tipu uzorka može se uočiti da je *Candida*, neovisno o *Candida* vrsti, najčešće izolirana iz uzoraka probavnog sustava: brisa usne šupljine (33,06%), brisa jezika (21,94%) i uzoraka stolice (16,59%).
10. U promatranom desetogodišnjem razdoblju utvrđen je statistički značajan porast broja izolata vrste *C. parapsilosis*, dok pojavnost *C. famata* i udio neidentificiranih izolata kandida ima tendenciju pada.
11. Utvrđena je značajna razlika u pojavnosti gljiva roda *Candida* prema godišnjem dobu. Pojavnost *C. albicans* je za 1,37 puta veća u jesenskom razdoblju (N=1817) u odnosu na

pojavnost tijekom ljeta (N=1329). Također, non-*albicans* vrste u jesenskom razdoblju su izolirane u najvećem broju (N=794), dok ih je u ljeto bilo 1,41 puta manje (N=563).

## **7. LITERATURA**

1. Mlinarić-Missoni E, Kalenić S. Uvod u mikologiju, Klasifikacija gljiva. Građa, metabolizam i razmnožavanje gljiva. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 551-58.
2. Mitchell TG. Medicinska mikologija. U: Tonkić M., Dobec M., Abram M., urednici. Jawetz, Melnick & Adelberg Medicinska mikrobiologija. Prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str. 671-703.
3. Mareković, I. Oportunističke mikoze. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 589-603.
4. Mlinarić-Missoni E, Kalenić S. Površinske i kožne mikoze. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 573-9.
5. Mareković, I. Potkožne mikoze. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 580.-1.
6. Mlinarić-Missoni E, Kalenić S. Sustavne mikoze uzrokovane dimorfnim gljivama. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 582-8.
7. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. [Internet]. Gljive [citirano 7. kolovoza 2023.]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13449>.
8. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E. Patogeneza gljivičnih bolesti. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 559-61.
9. Mareković I. Laboratorijska dijagnostika gljivičnih infekcija. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 562-6.
10. Mareković I. Antifungalni lijekovi. U: Raič A., urednik. Medicinska mikrobiologija. Drugo, izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 567-72.
11. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013;138:1-11.
12. Garsin DA, Lorenz MC. *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis* in the gut: synergy in commensalism?. *Gut Microbes*. 2013;4:409-415.
13. Cruz MR, Graham CE, Gagliano BC, Lorenz MC, Garsin DA. *Enterococcus faecalis* inhibits hyphal morphogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2013;81:189-200.
14. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: A current understanding and burning questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:27.

15. Metin A, Dilek N, Bilgili SG. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:175-185.
16. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8:448-456.
17. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013;4:119-128.
18. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-*albicans Candida* infection: An emerging threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:615958.
19. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*. 2019;134:103575.
20. Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0815.
21. Mohammadi R, Badiie P, Badali H, Abastabar M, Safa AH, Hadipour M i sur. Use of restriction fragment length polymorphism to identify *Candida* species, related to onychomycosis. *Adv Biomed Res*. 2015;4:95.
22. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). [Internet]. Baza lijekova [citirano 31. kolovoza 2023.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.
23. Taei M, Chadeganipour M, Mohammadi R. An alarming rise of non-*albicans Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents. *BMC Res Notes*. 2019;12:779.
24. Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol*. 2015;60:894-901.
25. Mandras N, Roana J, Scalas D, Del Re S, Cavallo L, Ghisettiet V i sur. The inhibition of non-*albicans Candida* species and uncommon yeast pathogens by selected essential oils and their major compounds. *Molecules*. 2021;26:4937.
26. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:80-96.
27. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*. 2019;134:103575.

28. Sadeghi G, Ebrahimi-Rad M, Mousavi SF, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Emergence of non-*Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. *J Mycol Med.* 2018;28:51-58.
29. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullioet V i sur. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1366-1377.
30. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36:288-305.
31. Hassan Y, Chew SY, Than LTL. *Candida glabrata*: Pathogenicity and resistance mechanisms for adaptation and survival. *J Fungi (Basel).* 2021;7:667.
32. Tóth R, Nosek J, Mora-Montes HM, Gabaldon T, Bliss JM, Nosanchuk JD i sur. *Candida parapsilosis*: from genes to the bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32:e00111-18.
33. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ; SENTRY Participants Group. 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;40:852-856.
34. Qi QG, Hu T, Zhou XD. Frequency, species and molecular characterization of oral *Candida* in hosts of different age in China. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:352-356.
35. Muñoz P, Giannella M, Fanciulli C, Guinea J, Valerio M, Rojas L i sur. *Candida tropicalis* fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1538-1545.
36. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68:278-283.
37. Edi-Osagie NE, Emmerson AJ. Seasonality of invasive *Candida* infection in neonates. *Acta Paediatr.* 2005;94:72-74.
38. Kim GY, Jeon JS, Kim JK. Isolation frequency characteristics of *Candida* species from clinical specimens. *Mycobiology.* 2016;44:99-104.
39. Arsić Arsenijević V, Otašević S, Janić D, Minić P, Matijašević J, Medić D i sur. *Candida* bloodstream infections in Serbia: First multicentre report of a national prospective observational survey in intensive care units. *Mycoses.* 2018;61:70-78.

40. Mamali V, Siopi M, Charpantidis S, Samonis G, Tsakris A, Vrioni G i sur. Increasing incidence and shifting epidemiology of candidemia in Greece: Results from the first nationwide 10-year survey. *J Fungi (Basel)*. 2022;8:116.
41. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I i sur. *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:79.
42. Loster JE, Wiczorek A, Loster BW. Correlation between age and gender in *Candida* species infections of complete denture wearers: a retrospective analysis. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1707-1714.
43. Vermitsky JP, Edlind TD. Azole resistance in *Candida glabrata*: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-like transcription factor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3773-3781.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je prikazati mikrobiološke i epidemiološke značajke kandidoza u vanbolničkoj populaciji Splitsko-dalmatinske županije u periodu od 10 godina (2012. – 2021.).

**Materijali i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem su korišteni podatci iz arhive Nastavnog Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u desetogodišnjem periodu od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine. Analizirani su podatci o vrsti izoliranih gljiva, dobi i spolu bolesnika, vrsti uzorka te datumu uzimanja uzorka.

**Rezultati:** U promatranom razdoblju izolirano je ukupno 9083 izolata gljiva roda *Candida*, najčešće iz obrisaka usne šupljine (33,06%) i jezika (21,94%) te uzoraka stolice (16,59%). Najčešće izolirana vrsta je *C. albicans* (70,1%), a naučestalija non-*albicans* vrsta bila je *C. glabrata* (13,23%). Slijede *C. parapsilosis* (4,1%), *C. krusei* (2,84%) i *C. tropicalis* (2,09%). Ostale vrste kandida izolirane su u manje od 1% slučajeva. Infekcija *Candidom*, neovisno o vrsti, učestalija je kod ženskog spola (74,52%). Vrste *C. glabrata*, *C. tropicalis* i *C. kefir* češće su izolirane u osoba ženskog, a *C. lusitaniae*, *C. famata* i *C. parapsilosis* učestalije su među osobama muškog spola. Srednja životna dob bolesnika kod kojih su izolirane non-*albicans* vrste je 4 godine veća u odnosu na dob bolesnika kod kojih je izolirana *C. albicans*. U promatranom periodu utvrđen je statistički značajan porast broja izolata vrste *C. parapsilosis*, a pad *C. famata* i udjela do nivoa vrste neidentificiranih izolata. Pojavnost kandida neovisno o vrsti veća je na jesen.

**Zaključci:** Rezultati utvrđeni ovim istraživanjem u skladu s podacima iz svjetske literature pokazuju da je *C. albicans* još uvijek vodeći uzročnik kandidoza. Zabrinjava učestalost non-*albicans* vrsta koje su otpornije na antifungike. *C. glabrata* i *C. krusei* drugi su i četvrti po učestalosti izolati kandida u vanbolničkoj populaciji. Utvrđen je statistički značajan porast broja izolata *C. parapsilosis*. Važno je daljnje praćenje lokalne epidemiološke situacije uzročnika kandidoza.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Microbiological and epidemiological characteristics of candidiasis in outpatient population of Split-Dalmatia County from 2012. to 2021.

**Objectives:** The aim of this study is to present microbiological and epidemiological characteristics of candidiasis in outpatient population of Split-Dalmatia County during a period of 10 years (2012. – 2021.).

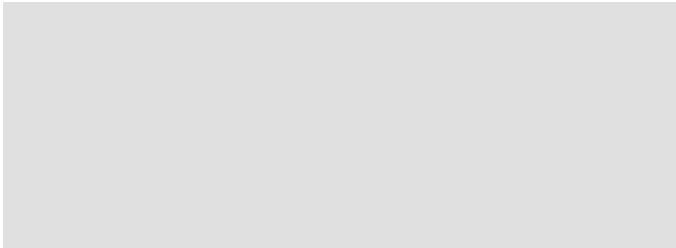
**Materials and methods:** This retrospective study was conducted using data from the archives of the Public Health Institute of Split-Dalmatia County in the ten-year period from 1. 1. 2012. to 31. 12. 2021. The data on the type of isolated fungi, patients age and gender, type of sample, as well as the date of sample collection were analyzed.

**Results:** In the observed period a total of 9083 *Candida* isolates were isolated at the Public Health Institute of Split-Dalmatia County, most often from oral swabs (33.06%), tongue swabs (21.94%) and stool samples (16.59%). *C. albicans* was the most common isolate (70.1%), while the most frequently isolated non-*albicans* species was *C. glabrata* (13.23%), followed by *C. parapsilosis* (4.1%), *C. krusei* (2.84%) and *C. tropicalis* (2.09%). Other *Candida* species were isolated in less than 1% of cases. *Candida* infection, regardless of the species, is more common in women (74.52%). *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. kefyr* were more often isolated in females, while *C. lusitaniae*, *C. famata* and *C. parapsilosis* were more common among males. The median age of patients in whom non-*albicans* species were isolated was 4 years higher than the age of patients in whom *C. albicans* was isolated. In the observed period, there was a statistically significant increase in the number of *C. parapsilosis* isolates, while a decrease in the number of *C. famata* and unidentified isolates was observed. The occurrence of *Candida*, regardless of the species, is higher in autumn.

**Conclusions:** The results presented in this study, according to the data from the world literature, show that *C. albicans* is still the leading causative agent of candidiasis. The frequency of non-*albicans* species which are more resistant to antifungals is of great concern. *C. glabrata* and *C. krusei* are the second and fourth most frequent *Candida* isolates in the outpatient population. A statistically significant increase in the number of *C. parapsilosis* isolates was found. Further monitoring of the local epidemiological situation regarding the causative agents of candidiasis is important.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **Osobni podatci**



## **Obrazovanje**

2016. - 2023. Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu, studij farmacije

2011. - 2015. II. jezična gimnazija, Split

2003. - 2011. Osnovna škola kraljice Jelene, Solin

## **Ostalo**

Engleski jezik: aktivno

Francuski jezik: pasivno

Talijanski jezik: pasivno

Aktivno služenje programskim paketom „Microsoft Office“