

# Kliničko-epidemiološke karakteristike invazivne Candida infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja KBC-a Split

---

Lasić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:171:324467>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Lasić**

**KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE INVAZIVNE CANDIDA  
INFEKCIJE U JEDINICAMA INTENZIVNOG LIJEČENJA KBC-A SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2017. /2018.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Mladen Carev, dr. med.**

**Split, listopad 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Lasić**

**KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE INVAZIVNE CANDIDA  
INFEKCIJE U JEDINICAMA INTENZIVNOG LIJEČENJA KBC-A SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2017. /2018.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Mladen Carev, dr. med.**

**Split, listopad 2018.**

## SADRŽAJ:

1.	UVOD .....	7
	1.1 Medicinska mikologija .....	8
	1.2 Infekcije uzrokovane Candida spp. ....	12
	1.2.1 Morfologija, fiziologija i epidemiologija infekcija uzrokovanih Candida spp. ....	12
	1.2.2 Klinička slika, dijagnoza te liječenje infekcije uzrokovane Candida spp. ....	15
	1.3 Invazivne infekcije uzrokovane kandidom.....	20
	1.3.1 Epidemiologija.....	20
	1.3.2 Čimbenici rizika nastanka invazivne kandidijaze.....	21
	1.3.3 Klinička slika invazivne kandidijaze.....	23
	1.3.4 Dijagnoza invazivne kandidijaze.....	24
	1.3.5 Liječenje invazivne kandidijaze.....	26
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	28
	2.1 Cilj istraživanja i hipoteza.....	29
	2.1.1 Cilj istraživanja.....	29
	2.1.2 Hipoteza.....	29
3.	ISPITANICI I METODE.....	30
	3.1 Ispitanici.....	31
	3.2 Organizacija studije.....	31
	3.3 Mjesto studije.....	31
	3.4 Metode prikupljanja i obrade podataka.....	31
	3.5 Opis istraživanja.....	33
	3.6 Statistička obrada podataka.....	33
4.	REZULTATI.....	33
	4.1 Osjetljivost na antifungike.....	37
	4.2 Rizični čimbenici.....	38
	4.2.1 Duljina boravka.....	38
	4.2.2 Strojna ventilacija.....	39
	4.2.3 Invazivni monitoring.....	40
	4.2.4 Konkomitantno antibiotsko liječenje.....	40
	4.2.5 Kirurški zahvat.....	41

4.2.6	Smrtnost.....	42
5.	RASPRAVA.....	44
6.	ZAKLJUČCI.....	51
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE.....	53
8.	SAŽETAK.....	57
9.	SUMMARY.....	60
10.	ŽIVOTOPIS.....	63

*Zahvaljujem se svom mentoru prim. doc. dr. sc. Mladenu Carevu, dr. med. na susretljivosti, strpljenju i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim najbližima koji su bili uz mene i pružali mi podršku tijekom ovog akademskog putovanja.*

## **Popis kratica**

AAA	Aneurizma abdominalne aorte
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina
HIV	Virus humane imunodeficijencije
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KBC	Klinički bolnički centar
SAD	Sjedinjene Američke Države





## 1.1 MEDICINSKA MIKOLOGIJA

Humanomedicinska mikologija, za koju se danas ustalio naziv medicinska mikologija, je grana mikologije koja proučava gljivice, uzročnike bolesti u čovjeka. Danas je poznato više od 72 000 vrsta gljiva, od kojih je za oko tristotinjak znanstveno dokazano da uzrokuju oboljenja ljudi. Još od prve polovine 18. stoljeća postoje medicinski zapisi o kliničkim slikama različitih gljivičnih bolesti. Kampfer 1712. godine opisuje kožne promjene stopala, a Frank 1792. godine bijele naslage na sluznici usne šupljine. Etiologija takvih bolesti počinje se otkrivati tek sredinom 19. stoljeća kada je po prvi put Agostino Bassi nepobitno dokazao da je gljiva (*Beauria bassiana*) uzročnik bolesti kod čovjeka. Daljnji razvoj medicinske mikologije napreduje sporo, prvenstveno zbog nezainteresiranosti istraživača za to područje, a puni zamah doživljava tek sredinom 20. stoljeća u sklopu naglog razvoja sveukupne medicinske znanosti. Medicinski značajne gljive, koje obuhvaćaju veliku i značajnu skupinu mikroorganizama, mogu biti gljive iz vanjske sredine (egzogene gljive) ili gljive – stanovnici čovjekova organizma (endogene gljive) (1).

Bolesti uzrokovane gljivama (prvenstveno egzogenima) mogu biti vezane za određeno zemljopisno područje, primjerice, kokcidiomikoza je usko vezana za jugozapad SAD-a i sjeverni Meksiko, histoplazmoza se javlja na srednje-zapadnom i istočnom dijelu SAD-a, blastomikoza je ograničena na sjevernu Ameriku i Afriku, dok je parakokcidiomikoza, također poznata pod nazivom južnoamerička blastomikoza, ograničena na taj kontinent (2).

Određene gljivice su dio normalne flore sisavaca. Tako su, kandida i srodni kvasci dio normalne flore ljudske kože, sluznica i probavnog sustava (1). Kao takvi većinom su uzročnici oportunističkih infekcija, odnosno to su organizmi koji se ne smatraju patogenima u normalnim okolnostima, ali postaju patogeni u osoba s oštećenom imunošću (4). Neki od najčešćih razloga oslabljene imunosti jesu: zaraza virusom HIV-a, bubrežno zatajenje, šećerna bolest, hematološki maligniteti, opekline, dugotrajna terapija kortikosteroidima, imunosupresivima te antimetabolitima i dr (2).

Mikoze su bolesti uzrokovane prisutnošću, rastom i razmnožavanjem gljiva u organizmu, a prema mjestu smještaja gljiva dijele se na površinske, kožne, potkožne, sustavne i diseminirane.

Kod površinskih mikoza gljive se nalaze u rožnatom sloju kože i ne uzrokuju trajna oštećenja tkiva ili imunološki odgovor čovjeka. Neki od najčešćih površinskih mikoza i njihovih uzročnika navedeni su u Tablici 1.

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

POVRŠINSKA MIKOZA	UZROČNICI
Tinea versicolor	<i>Malassezia furfur</i>
Tinea nigra	<i>Exophiala werneckii</i>
Bijela piedra	<i>Trichosporun beigelli</i>
Crna piedra	<i>Piedraia hortae</i>

Kožne mikoze karakterizira mogućnost zahvaćenosti svih keratiziranih tkiva gljivicama (koža, nokti, dlake). Slično kao i kod površinskih mikoza gljive se nalaze u neživom rožnatom sloju kože, ali dolazi do značajnijeg oštećenja tkiva i/ili imunološke reakcije čovjeka. Na osnovi vrste uzročnika dijelimo ih na dermatomikoze i dermatofitoze. Dermatomikoze mogu biti uzrokovane različitim vrstama kvasaca i plijesni, dok su uzročnici dermatofitoza tri vrste plijesni i to: *Epidermophyton*, *Microsporum* i *Trichophyton*. Najčešće kožne mikoze i njihovi uzročnici navedeni su u Tablici 2.

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

KOŽNA MIKOZA	UZROČNICI
Dermatomikoza	<i>Candida albicans</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Rhizopus rhizopodiformis</i>
Dermatofitoza	<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum</i> spp. <i>M. audouinii</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. Gypseum</i> , <i>Trichophyton</i> spp. <i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. verrucosum</i>

Potkožne mikoze zahvaćaju potkožno tkivo, većinom uzrokujući kronične infekcije koje se mogu proširiti na mišiće, zglobove i kosti (4). Stanični elementi koji se posljedično infekciji stvaraju u potkožju mogu se krvlju širiti na unutarnje organe (rijetko) ili češće limfom širiti u okolna tkiva (1,4). Uzročnici potkožnih mikoza većinom su endemi ograničeni na tropska i suptropska područja svijeta te posljedično tome rijetko izazivaju oboljenja kod stanovnika europskog kontinenta. Najčešće potkožne mikoze i njihovi uzročnici navedeni su u Tablici 3.

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

KOŽNA MIKOZA	UZROČNICI
Kromoblastomikoza	<i>Cladophialophora carrionii</i> , <i>Fonsecaea spp</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Rhinocladiella cerophilum</i>
Feohifomikoza	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Auerobasidium pullulans</i> , <i>Exophiala moniiae</i> , <i>Phialophora parasitica</i> ,
Eumicetom	<i>Acremonium spp.</i> , <i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>Fusarium moniliforme</i>

Sustavne i diseminirane mikoze su najteži oblik infekcije kod ljudi uzrokovane gljivicama. Infekcija koja zahvaća jedan unutarnji organ naziva se sustavna infekcija, a infekcija koja zahvaća najmanje dva duboko smještena organa naziva se diseminirana mikoza. Organi koji su najčešće zahvaćeni su pluća, probavni organi, jetra, slezena, bubrezi, srce i mozak. Sustavna mikoza je relativna rijetkost jer se zbog jasne kliničke slike infekcije samo jednog organa previdi diseminirana mikoza odnosno zahvaćenost više organskih sustava. Diseminirana mikoza uvijek nastaje hematogenim rasapom gljive (1). Najčešće sustavne i diseminirane mikoze i njihovi uzročnici navedeni su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Najčešće sustavne i diseminirane mikoze i njihovi uzročnici

SUSTAVNA I DISEMINIRANA MIKOZA	UZROČNICI
Histoplazmoza	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kokcidioidomikoza	<i>Coccidioides immitis</i>
Blastomikoza	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
Parakokcidioidomikoza	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Kandidijaza	<i>Candida spp.</i>
Aspergiloza	<i>Aspergillus</i>
Kriptokokoza	<i>Cryptococcus neoformans</i>

## 1.2 INFEKCIJE UZROKOVANE *CANDIDA SPP.*

### 1.2.1 MORFOLOGIJA, FIZIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJA UZROKOVANIH *CANDIDA SPP.*

*Candida spp.* najvažniji su oportunistički gljivični patogeni. Opisano ih je više od 100 vrsta, ali samo neke od njih uzrokuju kliničke infekcije (5). Vrste kvasaca unutar roda *Candida*, koji su uzročnici bolesti kod ljudi, dio su normalne flore kože, sluznica i probavnog sustava. Kandidate koloniziraju sluznicu čovjeka vrlo brzo nakon rođenja, tako da rizik od nastanka endogenih infekcija praktično uvijek postoji (8). Najčešći uzročnici kandidijaze (infekcija uzrokovana *Candidom*) su: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. krusei*. Iako se iz kliničkih uzoraka najčešće izolira *C. albicans* u posljednjim se godinama opaža sve veći porast izolata ostalih vrsta, posebice *C. glabrata* i *C. parapsilosis* (5). U normalnim okolnostima pripadnici vrste *Candida* pojavljuju se na već spomenutim lokacijama, ali bolest se pojavljuje, kao rezultat većih promjena u koncentraciji normalne flore čovjeka ili poremećaja u inače normalnom imunološkom odgovoru jedinke (7).

U kulturi i u tkivima vrste *Candida* rastu kao ovalne blastokonidije veličine od 2-6 mikrometara s pupovima. Stvaraju pseudohife u kojima pupovi mogu rasti, ne odvajajući se, te na taj način stvaraju strukture lanaca izduženih stanica sa suženjima između stanica. Za razliku od ostalih vrsta iz roda *Candida*, *C. albicans* je dimorfna te može stvarati i prave hife (8). Blastokonidije kod *C. albicans* su pretežno veličine od 2-4 mikrometra uz vidljive pseudohife razne dužine, s debljinom od 3-5 mikrometara (Slika 1). Ukoliko se pseudohife nađu u bolesničkom materijalu inficiranom *C. albicans* to ukazuje na aktivno razmnožavanje gljivice (6). Kandidate na krutim hranjivim podlogama nakon 24 satne inkubacije na 37°C ili na sobnoj temperaturi stvaraju mekane kolonije krem boje koje mirišu na kvasac, dok su pseudohife vidljive kao urastanje ispod površine agara (8). *C. albicans* može rasti na Sabouradovoj podlozi obogaćenoj 4 % maltozom ili glikozom, na Littmanovoj podlozi te na krvnom agaru. Nakon 24-48 satne inkubacije na temperaturi od 37°C rastu okrugle, bjelkasto-žućkaste kolonije, nalik kolonijama stafilokoka, bez izraženog sjaja. Kultura također miriše na kvasac (6). Postoje 2 relativno jednostavna testa za razlikovanje najčešće patogene vrste *C. albicans* od ostalih vrsta iz roda *Candida*: 1. *C. albicans* stvara prave hife (germinativne tubule) nakon inkubacije u krvnom serumu na 37 °C tijekom 90 minuta i 2. *C. albicans* stvara velike, okrugle klamidospore na podlogama siromašnim hranjivim tvarima. Za brzu potvrdu i identifikaciju izolata češćih vrsta *Candida* kao što su: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* i *C. krusei* koriste se

testovi fermentacije i asimilacije šećera. Za razlikovanje *C. glabrata* od ostalih vrsta koristimo se spoznajom da ona ne stvara pseudohife već samo blastokonidije.



**Slika 1.** *C. albicans*. Blastokonidije s pupovima, hife i pseudohife (preuzeto s: <https://www.shiftfrequency.com/michael-edwards-candida-albicans-the-foundation-of-illness/> )

Epidemiološki glavni izvor infekcija uzrokovanih *Candida spp.* od kožne do diseminirane kandidoze, jest sam bolesnik. Većina kandidoza su endogene infekcije kod kojih pripadnici *Candida spp.* u već navedenim okolnostima uzrokuju bolest kod čovjeka (5,8). Određeni tipovi kandidoze su egzogeno uvjetovane infekcije, primjerice kod upotrebe kontaminiranih otopina za parenteralnu prehranu ili presadbe prethodno kontaminiranih srčanih zalistaka i rožnice. Osobito važan izvor egzogenih infekcija je i kontaminirani intravaskularni kateter u kojem može doći do nastanka biofilma preko kojeg *Candida spp.* može prodrijeti u cirkulaciju. Na vrstu određenog pripadnika *Candida spp.*, odnosno koji iz vrste će uzrokovati infekciju, mogu utjecati brojni čimbenici kao što su: bolesnikova dob, imunosupresija, prethodno primijenjeni antifungalni lijekovi, postupci u kontroli i prevenciji infekcija povezanih s zdravstvenom skrbi. Tako su u dojenčadi i djece češći uzročnici *C. albicans* i *C. parapsilosis* dok se kod starijih povećava učestalost infekcije uzrokovana pripadnicima vrste *C. glabrata*. Primjena azola (primjerice flukonazol) povećava vjerojatnost infekcije uzrokovane pripadnicima vrste *C. glabrata* i *C. krusei* jer su to vrste sa smanjenom osjetljivošću na tu skupinu antifungalnih lijekova. Neprimjereno rukovanje, odnosno neprimjereni postupci u kontroli i prevenciji infekcija uzrokovanih medicinskom opremom, prvenstveno se misli na vaskularne katetere, povećavaju učestalost infekcije uzrokovane *C. parapsilosis*. Povećani rizik za infekciju

uzrokovanu pripadnicima vrste *Candida spp.* imaju bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima ili neutropenijom, bolesnici podvrgnuti višestrukim kirurškim zahvatima, nedonošćad te osobe starije od 70 godina. Rizik smrtnosti u bolnici kod bolesnika s kandidemijom je dvostruko veći nego kod bolesnika s infekcijom krvi uzrokovanom nekim drugim čimbenikom (5).

Površinska kandidoza posljedica je lokalnog umnožavanja *Candida* i oštećenja sluznice ili kože što omogućava lokalnu invaziju gljivica i pseudohifa. Sustavna kandidoza nastaje prodorom *Candide* u krvotok, dok istovremeno fagocitna obrana domaćina, iz bilo kojeg razloga, nije sposobna zaustaviti rast i diseminaciju gljive. Jednom kada dospije u cirkulaciju *Candida* može prouzročiti infekciju bilo kojeg organskog sustava, primjerice, bubrega, mozga, moždanih ovojnica (8). Normalna gastrointestinalna flora inhibira prekomjerni rast i umnožavanje potencijalno patogenih organizama. U slučaju gljivica iz vrste *Candida* to se posebno odnosi na prisustvo anaerobnih bakterija u gastrointestinalnom traktu koje onemogućavaju njihov pretjerani rast. Upravo u toj činjenici leži temelj spoznaje da je pretjerana upotreba antibiotika jedan od rizičnih faktora za infekciju *Candida spp.* Naime, oralnom primjenom antibiotika dolazi do poremećaja normalne gastrointestinalne flore zbog čega dolazi do prekomjernog umnažanja gljivica koje probojem sluznice gastrointestinalnog trakta mogu dospjeti u cirkulaciju i uzrokovati, već spomenutu, diseminiranu infekciju (9,10). Histološkim pregledom u kožnim ili mukokutanim lezijama nalazimo upalnu reakciju s raznolikom slikom, od gnojnih apscesa do kroničnih granuloma, a lezije sadržavaju brojne blastokonidije i pseudohife (5,8). Imunost na kandidozu je složena i nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je u kontroli kožne i sluznične kandidoze najvažnija uloga stanične imunosti, osobito CD4 limfociti, dok je za kontrolu sustavne kandidoze vjerojatno od iznimne važnosti uloga neutrofila (5).

### 1.2.2 KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOZA TE LIJEČENJE INFEKCIJE UZROKOVANE *CANDIDA SPP*

Kako je već napomenuto, *Candida spp.* uzrokuju kliničku infekciju gotovo svih organskih sustava. U kliničkom obliku infekcije sežu od površinske do hematogene diseminacije u brojne organe, kada smrtnost iznosi i preko 50 % (5). Neki od čimbenika rizika za koje je znanstveno dokazano da su povezani s površinskom kandidozom su: AIDS, trudnoća, šećerna bolest, iznimno mlada i stara životna dob, tablete za sprječavanje začeća te razne ozljede. U površinske kandidijaze se ubrajaju soor, vulvovaginitis, intertriginozna kandidijaza i onihomikoza (5).

Soor se može pojaviti na jeziku, usnama, gingivi ili nepcu. Lezije koje se pojavljuju kod oboljelih su bjelkaste, pjegaste, konfluirajuće, pseudomembranozne lezije sastavljene od epitelnih stanica. Pojavljuje se pretežno u bolesnika oboljelih od AIDS-a, liječenih kortikosteroidima ili antibioticima te u bolesnika s visokom razinom glukoze u krvi (8). Prikaz bolesnika oboljelog od soora prikazan je na Slici 2.



**Slika 2.** Prikaz bolesnika oboljelog od soora (preuzeto s: [http://www.bibaleze.si/clanek/otroske\\_boleznikaj-je-soor.html](http://www.bibaleze.si/clanek/otroske_boleznikaj-je-soor.html))

Vulvovaginitis nastaje invazijom vaginalne mukoze kvascima, a očituje se iritacijom, svrbežom i vaginalnim iscjetkom (8). Od oko 20 milijuna slučajeva klinički manifestne



vaginalne kandidijaze, velika većina ih se pojavljuje kod žena kod kojih su pozitivni rizični čimbenici kao što su šećerna bolest, trudnoća ili lokalna primjena antibiotika koji mijenjaju mikrofloru, lokalnu kiselost ili sekreciju. Simptom koji dominira i zbog kojeg se većina bolesnica javlja liječniku je žuti, mliječni vaginalni iscjedak. Infekcija se također može manifestirati kao jaka upala cijelog ingvinalnog područja. Ono što je također karakteristično za ovu infekciju jest i činjenica, da ju je iznimno teško eradicirati. Po nekim studijama čak u 50 % bolesnica dolazi do recidivnih infekcija (7). Vulvovaginitis je također najčešći ginekološki poremećaj kod djece, a javlja se najčešće između 2 i 5 godine. Djevojčice su podložne infekciji, jer kod njih, za razliku od odraslih žena stidnica nema zadebljane usne, nema pubične dlakavosti, pH lokalnog područja je neutralniji zbog manjka glikogena i laktobacila, nema imunoglobulina te nema zaštitnog estrogenskog djelovanja, koji zbirnim učinkom djeluju protektivno te sprječavaju razvoj infekcije (11). Prikaz vulvovaginitisa može se vidjeti na Slici 3.



**Slika 3.** Vulvovaginitis uzrokovan *Candida spp.* (preuzeto s: [https://en.wikipedia.org/wiki/Vaginal\\_yeast\\_infection](https://en.wikipedia.org/wiki/Vaginal_yeast_infection))

Jedan od najčešćih oblika infekcije uzrokovanih *Candida spp.* je intertriginozna kandidijaza. Klinički se očituje kao oštro ograničene, eritematozne, eksudativne lezije različitog oblika i veličine. Zahvaćena područja postaju crvena i vlažna, a postoji mogućnost i

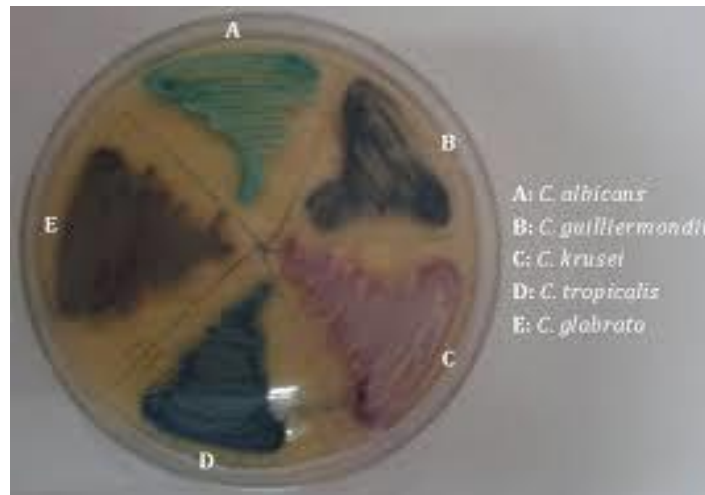
nastanka vezikula. Simptom koji dominira, odnosno izaziva nelagodu kod bolesnika, je stalni svrbež. Intertriginozna kandidijaza se posebice često javlja u pretilih i osoba sa šećernom bolesti. Zahvaćena područja su u principu vlažni i topli dijelovi tijela, sukladno tome najčešća mjesta pojavljivanja su: pazuh, područje ispod dojke, područje oko pupka, preponska regija, genitoglutealna regija (uvriježeni naziv: pelenski dermatitis) te između prstiju. Zahvaćenost kože u području ruku, odnosno između prstiju, posljedica je dugotrajnog i ponavljano uranjanja ruku u vodu. Prodor gljivice u nokte i područje oko noktiju uzrokuje onihomikozu. Klinički se očituje kao eritematozno i bolno oticanje nabora nokta. Zahvaćenost perianalnog područja očituje se konstantnim svrbežom te pojavom bijelih maceriranih lezija (8,12). Prikaz promjena kod bolesnika može se vidjeti na Slici 4.



**Slika 4.** prikaz bolesnika s intertriginoznom kandidijazom (preuzeto s: <http://www.beoderma.com/kandidijaza>)

U djetinjstvu započinje i kronični oblik površinske kandidijaze, kronična mukokutana kandidijaza. Neki od značajnijih uzroka koji su odgovorni za početak bolesti su, iz bilo kojeg razloga, oštećena stanična imunost i endokrinopatije. Bolest se klinički očituje pojavom crvenih infiltrativnih plakova prekrivenih pustulama i krustama. Pretežno se pojavljuje na nosu i čelu, a te su promjene, praktično, uvijek povezane s kroničnom kandidijazom usne šupljine. Ono što je značajno za bolesnike s kroničnom mukokutanom kandidijazom je činjenica, da mnogi od njih ne mogu razviti Th17 limfocite kao odgovor na kandidu. Upravo u tome leži i jedan od razloga zašto kod ove bolesti može doći do hematogenog širenja, ali na sreću ono nije uobičajeno.

Vežano za dijagnostiku i liječenje infekcija uzrokovanih *Candida spp.* detaljno će biti pisano u idućem poglavlju, s posebnom pozornošću na invazivni oblik infekcije, tako da će se u ovom dijelu nalaziti samo sažeti prikaz dijagnostičkih testova, mjera prevencije i liječenja usmjerenih ponajprije na ne-invazivne oblike infekcije. Osnova dijagnostike kandidate sastoji se od uzimanja odgovarajućeg kliničkog uzorka te njegovog mikroskopskog pregleda i kultivacije. Za uzorke se mogu uzeti obrisci i strugotine površinskih lezija, krv, likvor, bioptati tkiva, urin, eksudati te sadržaj iz uklonjenih intravenskih katetera (8). Preparati kože i strugotine nokta mogu se izravno mikroskopski pregledati bojenjem s 10 do 20%-tnom kalijevom lužinom s dodatkom boje *Calcofluor white*, također blastokonidije i pseudohife su lako vidljive pod mikroskopom kod uzoraka (tkivni bioptat, centrifugirani likvor) obojenih po Gramu (5,8). Kad god je moguće, kod kožnih lezija je potrebno napraviti biopsiju te preparate obojiti metamin srebrom po Gomoriju ili nekim drugim bojenjem specifičnim za gljive. Za dijagnozu kandidoze je dovoljna prisutnost specifičnih blastokonidija i pseudohifa na mikroskopskom preparatu. Još jedna od osnovnih mjera u dijagnostici kandidijaze, je izolacija kultivacijom na standardnim mikološkim podlogama, nakon čega je moguća identifikacija do razine vrste (5). Svi uzorci se kultiviraju na 37°C, nakon čega se kolonije pretražuju na prisutnost pseudohifa (8). Jedna od najčešće korištenih mikoloških podloga je CHROM-agar, zbog njegove mogućnosti detekcije različitih vrsta *Candida spp.* u uzorku te brze identifikacije *C. albicans* (kolonije se boje zeleno) i *C. tropicalis* (kolonije se boje plavo) na temelju njihova morfološkog izgleda (Slika 5). U identifikaciji se također primjenjuje i test germinacije (dokaz *C. albicans*), test rasta na kukuruznom agaru s pokrovnim stakalcem, ali i brojni komercijalno dostupni kitovi u kojima se ispituje sposobnost asimilacije šećera. Identifikacija izolata do razine vrste je iznimno bitna zbog razlike u osjetljivosti na antifungalne lijekove koja je različita kod pojedinih vrsta *Candida spp.* Osim raznih tehnika mikroskopskog pregleda te kultivacije izolata iz raznih uzoraka, postoje također i imunološke odnosno serološke tehnike za dokaz prisutnosti *Candida spp.*, a važni su također i biokemijski i molekularni biljezi (5).



**Slika 5.** Izgled različitih vrsta *Candida* na chrom-agaru (preuzeto s: [https://bioinfopublication.org/files/articles/5\\_6\\_4\\_IJMR.pdf](https://bioinfopublication.org/files/articles/5_6_4_IJMR.pdf))

Tri su glavne skupine antifungalnih lijekova: azoli, polieni i ehinokandini. Izbor primjerenog antifungalnog lijeka nije jednostavan, već se temelji na više različitih faktora, kao što su: kliničko stanje bolesnika, epidemiološki te empirijski podaci ustanove u kojoj se liječi, vrste gljivica, bolnički uvjeti, mjesto infekcije i naravno, sigurnost primjene antifungalnih lijekova. Različiti antifungici imaju različitu učinkovitost u liječenju infekcija uzrokovanih različitim sojem *Candida spp.* Njihove razlike u farmakodinamici, farmakokinetici i toksičnosti mogu bitno utjecati na ishod liječenja, upravo zbog toga je iznimno bitna pravilna primjena antifungalnih lijekova (13,14). Sluznične i kožne infekcije mogu se liječiti kremama, losionima i mastima, koji sadržavaju različite azole, također moguća je i oralna primjena lijekova. Primjerice soor se obično liječi lokalnom primjenom nistatina ili oralnom primjenom ketokonazola ili flukonazola (5,8). Povlačenje lezija na koži se pospješuje uklanjanjem i izbjegavanjem čimbenika koji pogoduju samom nastanku bolesti, primjerice: pretjerana upotreba antibiotika, dugotrajno uranjanje ruku u vodu kod bolesnika koji boluju od intertriginosnog oblika infekcije, vlage itd. Kronična mukokutana kandidoza dobro reagira na terapiju, koristi se pretežno oralno primijenjeni ketokonazol, ali zbog oštećene imunosti ti bolesnici su primorani na dugogodišnje ako ne i doživotno uzimanje terapije (8). Kod određenih infekcija, primjerice cistitis, može se koristiti i izravna instalacija amfotericina B u mokraćni mjehur. Glavni problem kod tih bolesnika je što su većina njih osuđeni na trajniju upotrebu urinarnih katetera, a u tom slučaju mjere liječenja u većini slučajeva su neuspješne. (5) Najvažnije preventivne mjere su izbjegavanje svega što uzrokuje neravnotežu u normalnoj flori

te održavanje cjelovite imunosti, a to su: ograničavanje upotrebe antimikrobnih lijekova širokog spektra, pravilna njega bolesnika s kateterom, strogo pridržavanje mjera sprječavanja infekcije te liječenje osnovne bolesti za koju je dokazano da je predisponirajući faktor za razvoj kandidemije posebice kod rizične skupine bolesnika (5,8). U profilaksi gljivičnih infekcija ponajčešće se koristi flukonazol, zbog znanstveno dokazane sposobnosti smanjenja kolonizacije gljivicama kod specifičnih visokorizičnih skupina bolesnika. Problem ove profilakse je mogućnost za selekcioniranje vrsta koje su rezistentne na flukonazol, najčešće *C. glabrata* i *C. krusei*. Ukoliko dođe do kandidemije za vrijeme profilakse bolesnici se moraju liječiti visokim dozama amfotericina B ili kaspofunginom, do definitivne identifikacije vrste i rezultata osjetljivosti, nakon čega se terapija modulira. Profilaksa se primjenjuje jer je u visokorizičnih bolesnika eventualna dobrobit mnogo veća od rizika.

### **1.3 INVAZIVNE INFEKCIJE UZROKAVANE KANDIDOM**

#### **1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Pod invazivnom kandidijazom podrazumijevamo infekciju, odnosno prisustvo gljivica *Candida spp.*, u krvotoku, unutarnjim organima i sterilnim prostorima (npr. peritonitis). Učestalost ovih infekcija posljednjih godina je u iznimnom porastu, posebice među bolesnicima u jedinicama intenzivne skrbi (15). U skladu s tim, provedena su istraživanja koja su pokazala da je *Candida spp.* četvrta po uzročnosti infekcija krvotoka u SAD-u, nadmašujući tako po brojnosti sve infekcije uzrokovane gram-negativnim bakterijama. Prema istraživanju koje je objavilo US National Nosocomial Infection Surveillance System, *Candida spp.* je odgovorna za 5 do 10 % svih infekcija krvotoka (16). Za razliku od SAD-a u Europi postoje određene razlike pa je tako u Europi prema uzročnosti infekcija *Candida spp.* na 6.-10. mjestu. Istraživanje provedeno od strane Fungal Infection Network of Switzerland ukazalo je da dvije-trećine epizoda kandidemije otpada na kirurške odjele te odjele intenzivne skrbi, što je i bilo u skladu s očekivanjima, s obzirom na rizične faktore za razvoj kandidemije (16). Od 1970 do 2000-ih u cijelom svijetu *C. albicans* je dominirala kao vodeći uzrok kandidemija, dok su se u posljednjih 10 do 20 godina *non-albicans Candida spp.* isprofilirali kao sve veći pa čak i vodeći uzrok kandidemija. Za tu pojavu smatra se da je najveću ulogu odigrala upotreba azola, posebice flukonazola, što kao terapija što kao profilaksa. Osim azola važnu ulogu imaju i imunosupresija (posebice vezana uz transplantaciju), dob (kod starijih povećana incidencija infekcije s *C. glabrata*, a kod novorođenčadi s *C. parapsilosis*) i geografsko područje (17).

U najnovije vrijeme ipak se pojavljuju studije koje pokazuju različitost u pojavnosti *Candida spp.* između bolničkih ustanova, regija i država. U skladu s tim poželjno je da svaki bolnički centar provede istraživanje prema kojem će moći prilagoditi empirijsku upotrebu antifungika (17). U bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi, osim prisutnosti u krvi, *Candida spp.* ponajčešće izaziva infekcije urinarnog trakta, intraabdominalne infekcije te infekcije vezane uz katetere. Invazivna kandidijaza sve više se prepoznaje kao jedan od uzroka pobola i smrtnosti u jedinicama intenzivne skrbi, bilo kod imunokompromitiranih bilo kod imunokompetentnih bolesnika. Studije pokazuju stopu smrtnosti od 40 do 60 %. Osim smrtnosti kandidijaza je važan uzrok produljenog trajanja strojne ventilacije, boravka u bolnicama te povećanja troškova liječenja (3,16).

### **1.3.2 ČIMBENICI RIZIKA NASTANKA INVAZIVNE KANDIDIJAZE**

Postoje dva osnovna parametra koja omogućavaju nastanak invazivne kandidijaze: kolonizacija kože ili mukoznih membrana kandidom te promjene prirodnih barijera domaćina (16). Koža, gastrointestinalni te urogenitalni trakt su glavno mjesto ulaska za infekciju kandidom. Već tijekom prvog tjedna boravka u jedinici intenzivnog liječenja dolazi do opsežne kolonizacije i do 80 % bolesnika, ali srećom samo se kod malog broja bolesnika razvija klinički značajna infekcija. Postoji određeno vrijeme koje je potrebno da bi se od kolonizacija razvila infekcija, a prema određenim studijama ono iznosi barem 7 dana. Kolonizacija je 4 puta češća kod bolesnika sa središnjim venskim kateterom (18,19). Osim kolonizacije, kao što smo i naveli, važnu ulogu ima zaštitna uloga prirodnih barijera, prema tome svaki događaj koji dovodi do prekida, odnosno ozljede tih barijera je rizični faktor za razvoj invazivne kandidijaze. Primjeri za navedena stanja, a samim time i rizični čimbenici su: ozljede, operacije, intravaskularni kateteri (posebice središnji venski kateter), urinarni kateteri te bilo koji oblik strojne ventilacije. Osim navedenih čimbenika izrazito su bitni i svi čimbenici koji dovode do promjene u normalnoj fiziološkoj flori, o kojoj je prethodno pisano kao o zaštitnom faktoru, od kojih je najznačajnija upotreba (posebice prekomjerna) antibiotika. Uporaba antibiotika širokog spektra u vremenskom rasponu od jednog do dva tjedna povezana je s eliminacijom zaštitne bakterijske flore. Na povećan rizik utječe vrsta i broj primjenjivanih antibiotika te duljina liječenja. Osim trajanja boravka u jedinicama intenzivnog liječenja kao rizični faktor se u novijim studijama navodi i trajanje parenteralne prehrane koja također može igrati ulogu u promjenama fiziološke flore (16). Također rizični faktori za razvoj bilo koje kandida infekcije, kao što su šećerna bolest, imunosupresija, bubrežno zatajenje itd., se također ubrajaju u rizične

faktore za razvoj invazivne kandidijaze. S obzirom na sve navedeno, napravljena je studija koja je obuhvaćala 73 bolnička centra u Španjolskoj te je razvijen tzv. „*Candida score*“ (Tablica 5) s ciljem da bi se u ranim fazama prepoznalo bolesnike s visokim rizikom obolijevanja od invazivne kandidijaze, te bi se u ranim fazama bolesti mogla primijeniti prikladna antifungalna terapija te na taj način smanjiti visoka smrtnost koja prati ovu infekciju (16,21,22). Predikcijski logaritam (pokazatelj) koji koristi većina bolničkih centara u svijetu, zbog jednostavnosti u odnosu na logaritam predložen u već spomenutoj studiji u Španjolskoj, koristi kombinaciju sljedećih faktora: primjena sistemskog antibiotika i/ili postavljeni središnji venski kateter i barem 2 od sljedeće navedenih faktora rizika, trajanje parenteralne prehrane, kirurški zahvat ili veća ozljeda (primjerice opekline), pankreatitis i bilo koji oblik imunosupresivne terapije ili bolesti. Naravno da ovaj logaritam ima ograničenu vrijednost, te se ne može samo na osnovu njega pristupiti liječenju ili isključenju infekcije (16). Primjer tzv. „*Candida score*“ koji se koristi kao prediktivni logaritam za otkrivanje bolesnika s invazivnom kandidijazom u ranim stadijima bolesti, možete vidjeti u sljedećoj tablici. Bolesnici s rezultatom 3 ili manje imaju malu vjerojatnost za razvoj invazivne kandidijaze. Za razliku od njih oni s rezultatom 4 imaju veću vjerojatnost razvoja infekcije, dok oni s rezultatom 5 imaju izrazito veliku vjerojatnost razvoja infekcije (20).

<b>RIZIČNI ČIMBENICI</b>	<b>BODOVI</b>
Multifokalna kolonizacija kandidom	1
Operativni zahvat	1
Parenteralna prehrana	1
Razvoj sepse	2

**Tablica 5.** „*Candida score*“

### 1.3.3 KLINIČKA SLIKA INVAZIVNE KANDIDIJAZE

Kao što je već navedeno, zbog prisutnosti kandidate u krvi (kandidemija), postoji mogućnost diseminacije infekcije u brojne organe. Ovisno o kliničkoj prezentaciji, zahvaćenosti organskih sustava i imunokompetentnosti domaćina invazivna kandidijaza može se podijeliti u 4 oblika:

- Kandidemija -gljivice se nalaze u krvi bez zahvaćenosti organa
- Akutna diseminirana kandidijaza - kandidemija i nastanak mikroapscesa u pojedinim organima
- Kronična diseminirana kandidijaza (hepatosplenički oblik) – prolongirano febrilno stanje s nastankom granulomatozne upale u jetri i slezeni (rijetko u bubregu)
- Infekcije unutarnjih organa – teoretski svaki organ može biti zahvaćen granulomatoznom upalom

Kandidemija i diseminirana kandidijaza, u početku, se mogu očitovati asimptomatski ili kliničkom slikom prolongiranog febrilnog stanja pa sve do teške sepse, odnosno septičkog šoka. Klinička slika nije specifična, u toj činjenici leži najveći problem za kliničare zbog čega se prekasno otkrije postojeća infekcija, pa kod svakog septičkog stanja koje loše odgovara na antibiotsko liječenje treba posumnjati na moguću infekciju *Candida spp.* posebice u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima. Ponekad fizikalnim pregledom bolesnika se može posumnjati na postojeću infekciju, jer se na koži mogu pojaviti papularne, eritematozne lezije i lezije tipa *ecthyma gangrenosum* ili *purpura fulminans*. Također se može ustanoviti osjetljivost pod desnim rebrenim lukom, povećana jetra, a u laboratoriju neproporcionalni porast alkalne fosfataze u odnosu na druge jetrene enzime. Od unutarnjih organa najčešće su zahvaćeni: jetra, slezena, bubreg, mozak, miokard i oko. Smrtnost diseminirane infekcije je iznimno visoka i kao što je prethodno navedeno kreće se od 40 do 60 % (23).

Prema studijama kod bolesnika s invazivnom kandidijazom oko je zahvaćeno u 30 % slučajeva. Sve strukture mogu biti zahvaćene, a indirektnom oftalmoskopijom nalaze se bijele, vati nalik lezije najčešće smještene korioretinalno (15).

Iako je kandida relativno rijedak uzročnik endokarditisa, može se naći kod bolesnika koji imaju ugrađen srčani zalistak. Posebice je česta u bolesnika s brojnim rizičnim faktorima kao što su otprije postojeća srčana greška, bakterijski endokarditis, intravenskih ovisnika te u onih



s dugotrajno plasiranim središnjim venskim kateterom. U kliničkoj slici nema razlike u odnosu na ostale oblike endokarditisa, zbog čega je smrtnost u prošlosti bila iznimno velika, a danas je uz kombinirano kirurško i antimikotično liječenje smrtnost smanjena na 50 % (15).

Iako do infekcije središnjeg živčanog sustava najčešće dolazi hematogenim rasapom, mogući su i drugi putevi prijenosa infekcije, kao što su kirurški zahvati, invazivni zahvati druge vrste na mozgu, posttraumatski ili nakon bakterijskih infekcija. Pretežno se manifestira kao meningitis i to kroničnog oblika, a u pregledu likvora se nalazi hipoglikorahija s mononuklearnom pleocitozom. Infekcija se klinički može očitovati i u obliku cerebritisa s mikroapsesima u moždanom tkivu (23).

Zahvaćenost bubrega najčešće se očituje u ljudi s postojećim bubrežnim oboljenjem (anomalije, nefrolitijaza), a većinom nastaje ascendentnim širenjem. Infekcije bubrega nastaju i hematogenim putem, a u bubregu uzrokuju nastanak mikroapscesa. Posljedično može dovesti do papilarne nekroze, perinefritičnog apscesa, a kod dijabetičara emfizematoznog nefritisa (23).

#### **1.3.4. DIJAGNOZA INVAZIVNE KANDIDIJAZE**

S obzirom da je za liječenje invazivne kandidijaze od presudne važnosti rana primjena prikladnih antifungalnih lijekova, iznimno je bitno rano posumnjati, odnosno dijagnosticirati postojeću infekciju (16). Ponajveći problem leži u činjenici što kliničari posumnjaju na invazivnu infekciju gljivicom, tek nakon prolongiranog febrilnog stanja čija se slika ne poboljšava na primijenjeno antibiotsko liječenje, što u praksi može značiti kasno postavljanje ispravne dijagnoze s povećanom smrtnošću (23). U dijagnozi invazivne kandidijaze koriste se svi elementi i postupci koji su navedeni u odjeljku o dijagnostici infekcije s *Candida spp.* (direktna mikroskopska pretraga uzorka, metode kultivacije, testovi fermentacije i asimilacije ugljikohidrata) uz određene druge postupke kako bi sigurnost ispravne dijagnoze bila što brža i točnija. Potreba za razvojem novih tehnika dijagnoze osim već spomenutih leži u činjenici da je osjetljivost osnovne dijagnostičke metode, izolacija uzročnika u kulturi, prema studijama manja od 50 % i postaje pozitivna s određenim vremenskim odmakom, što može igrati ulogu između života i smrti (24).

Princip seroloških testova u dijagnostici invazivne kandidijaze, sastoji se od pronalaska elemenata staničnog zida gljivice (primjerice manan, galaktomanan,  $\beta$ -(1,3)-D-glukan) ili

protutijela usmjerena na gljivične antigene (primjerice antimanan) u uzorcima krvi ili drugih tjelesnih tekućina (16). Serološka dijagnostika smatra se prihvatljivom zbog prirode humoralnog odgovora na kandida infekciju i proizvodnje antitijela na brojne antigene, relativne brzine detekcije gljivične infekcije te mogućnosti proizvodnje antitijela *in vitro*. Kao i većina drugih dijagnostičkih testova i ovi testovi su ograničene osjetljivosti i specifičnosti. Specifičnost je ograničena zbog cjeloživotne izloženosti kandidi zbog čega se antitijela mogu proizvesti u ljudskom tijelu bez obzira na infekciju. Dodatni problem je i u činjenici, da u sustavnoj kandidijazi postoji porast titra za različite antigene, ali nema jasno definiranih kriterija za serološko potvrđivanje dijagnoze te je kliničar osuđen na dozu subjektivnosti u tumačenju nalaza. Za detekciju antigena (i antitijela) gljivica u različitim uzorcima najčešće se koristi EIA (engl. *enzyme immunoassay*), ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assays*) i aglutinacijski test (25). Navedenim testovima ponajprije se traže manan i  $\beta$ -(1,3)-D-glucan, a od antitijela antimanan. Prema određenim studijama osjetljivost i specifičnost za navedene parametre u dijagnozi invazivne kandidijaze iznosila je 40 % i 98 % za manan, a 53 % i 94 % za antimanan. Kombinacijom tih dvaju čimbenika specifičnost se penje na 80-90 %. Testovi za detekciju  $\beta$ -(1,3)-D-glukana se pretežno koriste u Japanu, a njihove studije govore o rasponu osjetljivosti od 69-97 %, a specifičnosti od 87-100 % (16).

U novije vrijeme sve više se koriste testovi za detekciju serumskog D-aranbitola. Razlozi za to su relativno jeftin test detekcije te jednostavnost njegova izvođenja. To je kvantitavni test kojim se enzimsko-fluorometrijskim mjerenjem određuje njegova koncentracija. Kod 2/3 bolesnika se našla znatno povećana koncentracija D-aranbitola što u kombinaciji s ostalim metodama dijagnostike invazivne kandidijaze, može dovesti do brže i sigurnije točnosti detekcije. Nažalost samo je manji broj studija proučavao ovu tehniku te njezina mogućnost samostalne i široko rasprostranjene uporabe treba još biti ispitana (24).

Još jedna od metoda dijagnostike invazivne kandidijaze je i FISH (engl. *fluorescence in situ hybridization*). U principu metoda se sastoji od hibridizacije specifičnih probi (oligonukleotidne probe koje se visoko specifično vežu za gene prisutne u staničnom genomu) i njima komplementarnog segmenta nukleinskih kiselina u uzorku, nakon čega slijedi otkrivanje tako sparenog hibrida. Ova metoda temelji se dakle na imunokemijskim i genetičkim markerima, što u principu znači da su sonde označene enzimima, antigenim supstratima, kemoilumiscentnim radioizotopima kako bi se mogli otkriti hibridi koji u postupku nastaju. Ovom tehnikom moguća je potvrda patogena, ali samo kad je on prethodno izoliran i smatra se jednom od najpouzdanijih i najbržih (26).

Razvojem tehnologije danas je dostupan još jedan način dijagnostike invazivne kandidijaze. Riječ je o lančanoj reakciji polimerazom (engl. *Polymerase chain reaction, PCR*), tehnici koja se koristi za umnažanje jako malih količina specifične DNA prisutne u kliničkom uzorku, što omogućuje otkrivanje početno izrazito malih količina kandida. Umnoženi dio može se dokazati na elektroforetskom gelu ili preko Southern blot analize korištenjem specifičnih DNA sonda za ispitivani dio molekule (27).

### 1.3.5. LIJEČENJE INVAZIVNE KANDIDIJAZE

Kao što je već navedeno liječenje invazivne kandidijaze temelji se na ranoj dijagnostici infekcije, uklanjanju mogućeg izvora zaraze i primjeni lijekova. Terapija koja se daje može biti empirijska (mijenja se kasnije ovisno o testovima osjetljivosti), profilaktička i konačna, odnosno terapijska (16). Principi po kojima se provodi terapija su: 1) terapiju treba primijeniti što je prije moguće, 2) optimalno trajanje terapije je 14 dana od posljednje sterilne hemokulture i 3) antifungalni lijek je bitno primijeniti na osnovi mikrobioloških testova o osjetljivosti, odnosno rezistenciji na lijekove. Također je iznimno bitno trajno odstraniti ili ako to nije moguće, zamijeniti intravenske katetere (28). Tri su glavne skupine antifungalnih lijekova: polieni, azoli i ehinokandini (13).

Desetljećima unatrag amfotericin B (spada u skupinu poliena) je bio standardna terapija izbora svih invazivnih gljivičnih bolesti pa tako i onih uzrokovanih kandidom. Danas je amfotericin B u sve manjoj uporabi (iako i dalje ostaje važan lijek invazivnih gljivičnih infekcija) zbog svojih brojnih nuspojava, kao što su akutna alergijska reakcije na lijek ili nefrotoksičnost. Smanjenu primjenu amfotericina B i ostalih poliena, nalazimo ranih 1980-ih kada na tržište dolaze azoli. Multicentrična studija pokazala je da primjena flukonazola (osnovni predstavnik azola) ima jednaku efikasnost u eradicanju invazivne kandidijaze kao i amfotericin B, ali uz izrazito manji broj nuspojava. Flukonazol također postaje glavni lijek profilakse u skupini bolesnika s visokim rizikom. Upravo to je jedan od razloga sve većeg broja pojavljivanja infekcija *non-albicans Candida spp.* koji mogu razviti osjetljivost na već spomenuti lijek što može ograničiti upotrebu flukonazola kao empirijske terapije, do potvrde o

osjetljivosti na taj lijek mikrobiološkim testovima. Danas su razvijeni i drugi pripadnici azola (primjerice, itrakonazol ili vorikonazol) koji pokazuju veću moć eradikacije, odnosno manju rezistentnost *Candida spp.* na te lijekove. Upravo zbog toga azoli, a posebice flukonazol, su dugo vremena bili terapija izbora u liječenju invazivne kandidijaze, bilo kao profilaksa bilo kao konačna terapija (16). 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 se više ne smatra terapijom izbora u liječenju invazivne kandidijaze, već to postaju ehinokandini. Ehinokandini su lijekovi koji u usporedbi s flukonazolom pokazuju isti ili veći spektar djelovanja, manju interakciju s drugim lijekovima te izvrsnu sigurnost primjene (28). Ehinokandini inhibiraju sintezu  $\beta$ -(1,3)-D-glucana u staničnom zidu gljivice i na taj način ostvaruju fungicidno djelovanje. Studije su pokazale da ostvaruje učinak i na *C. albicans* i *non albicans Candida spp.* što je iznimno bitno, s obzirom na porast *non albicans* sojem uzrokovanih infekcija. Na temelju toga ehinokandini se danas preporučuju, prema već spomenutim smjernicama, kod razvoja septičkog i hemodinamskog šoka uzrokovanog gljivicama, a posebice kod uzročnika rezistentnih na azole. Usprkos sve većoj učinkovitosti i smanjenoj toksičnosti, u kritično bolesnih, primjena jednog lijeka nije dovela do zadovoljavajućeg oporavka, odnosno smanjenja smrtnosti pa dolazi do sve veće kombinirane primjene antifungalnih lijekova. Pa tako kombinacija amfotericina B i flukonazola pokazuje odličnu djelotvornost na aspergilozu, ali ne toliko dobre rezultate na invazivnu kandidijazu. U primjeni je također i kombinacija amfotericina B i kaspofungina (pripadnik ehinokandina), ali djelotvornost te kombinacije tek treba biti dokazana kroz studije (16). Invazivna kandidijaza je smrtonosna bolest kojoj je najbolja terapija prevencija, smanjenje rizičnih faktora ukoliko je to moguće te brza dijagnostika i rana primjena terapije, inače to ostaje bolest s velikom smrtnošću (28).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1 CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

### 2.1.1 CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog rada su :

- Prikazati epidemiološke i kliničke karakteristike invazivne kandida infekcije u bolesnika liječenih u JIL-u KBC-a Split u razdoblju od 01. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017 godine
- Kod istih bolesnika odrediti vrstu patogena, rizične čimbenike, popratne bolesti, prognozu te mogućnost liječenja infekcije na osnovu mikrobiološkog testa osjetljivosti.
- S obzirom na vrstu patogena podijeliti bolesnike na dvije osnovne skupine te statističkom obradom podataka ustvrditi postoje li značajne razlike u pojavnosti bolesti temeljene na rizičnim, odnosno promatranim parametrima.

### 2.1.2 HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja jest: u JIL-u KBC-a Split u proteklom istraživanom razdoblju postoji veća učestalost infekcija uzrokovanih non-albicans *Candida spp.*, u odnosu na *C. albicans*. Ova povećana učestalost infekcija s non-albicans *Candida spp.* je u korelaciji sa svjetskom dokumentacijom o rastu učestalosti tih infekcija u odnosu na infekcije uzrokovane *C. albicans*.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1 ISPITANICI**

Ispitanici su svi bolesnici koji su liječeni u JIL-u KBC-a Split, uključujući lokacije Križine i Firule, s pozitivnom hemokulturom na gljivične infekcije iz soja *Candida spp.* u razdoblju od 01. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine.

Kriterij uključenja u istraživanje kako je i navedeno jest pozitivna hemokultura za vrijeme boravka u JIL-u, neovisno o spolu i dobi.

Kriterij isključenja iz istraživanja je pozitivna hemokultura na gljivičnu infekciju gljivicom iz vrste *Candida* prije samog boravka u prostorijama JIL-a. Također iz studije su isključeni i svi bolesnici za koje nije pronađena sva potrebna dokumentacija.

### **3.2 ORGANIZACIJA STUDIJE**

Vrsta studije je retrospektivna studija. Istraživanje je po ustroju kvalitativno istraživanje. Istraživanje je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

### **3.3. MJESTO STUDIJE**

Istraživanje je provedeno na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC-a Split. Također su se u obradi koristili podatci s Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju.

### **3.4 METODE PRIKUPLJANJA I OBRADJE PODATAKA**

Izvori podataka su digitalizirani oblici povijesti bolesti u arhivama Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC-a Split uz dodatne podatke prikupljene na Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju.



### 3.5 OPIS ISTRAŽIVANJA

Na osnovu podataka prikupljenih na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC-a Split te na Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju, KBC-a Split bolesnici su podijeljeni na dvije osnovne skupine. Prvu skupinu čine bolesnici s dokazanom invazivnom infekcijom uzrokovanom *C. albicans* dok drugu čine oni s dokazanom invazivnom infekcijom uzrokovanom *non-albicans Candida spp.*

Odabrane skupine uspoređene su na temelju:

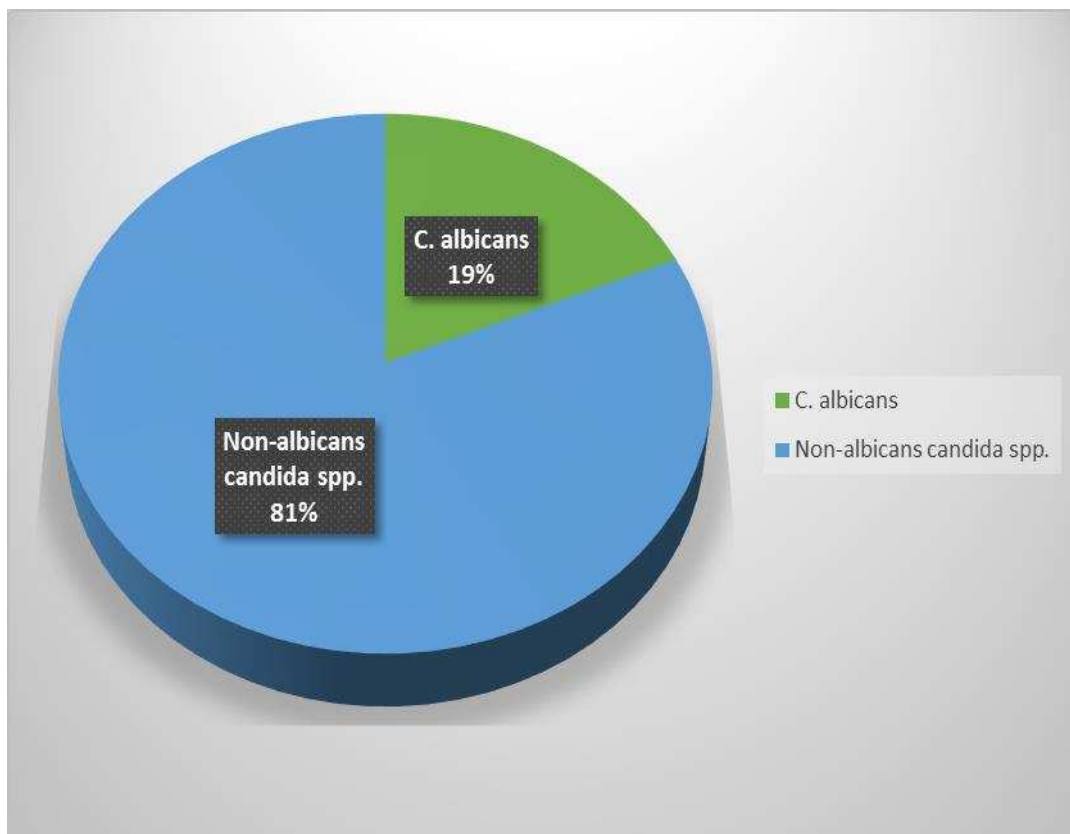
- Spola
- Dobi
- Ukupnog boravka u JIL-u
- Ukupnog broja dana provedenog na strojnoj ventilaciji
- Uputnoj dijagnozi
- Mogućnosti liječenja na osnovu mikrobiološkog testa osjetljivosti na 6 osnovnih antifungika
- Izloženosti antibioticima koja je prethodila pozitivnom nalazu hemokulture na gljivičnu infekciju uzrokovanu gljivicama iz soja *Candida spp.*
- Podvrgnutosti kirurškom zahvatu koji je prethodio pozitivnom nalazu hemokulture na gljivičnu infekciju uzrokovanu gljivicama iz soja *Candida spp.*

### 3.6 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Podaci su uneseni u programski paket Microsoft Office Excel za izradu tabličnog prikaza. Sve su statističke analize provedene koristeći programski paket SOFA (Statistics Open For All) Statistics verzija 1.4.6. (Paton-Simpson & Associates Ltd, Mount Albert, Auckland, NZ). Kvantitativni podaci opisani su medijanom i srednjom vrijednosti, dok su kategorijske varijable izražene apsolutnim brojevima i postotcima. Razlike vrijednosti podataka u ispitivanim skupinama obrađene su Studentovim t-testom i  $\chi^2$  testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p < 0.05$ .

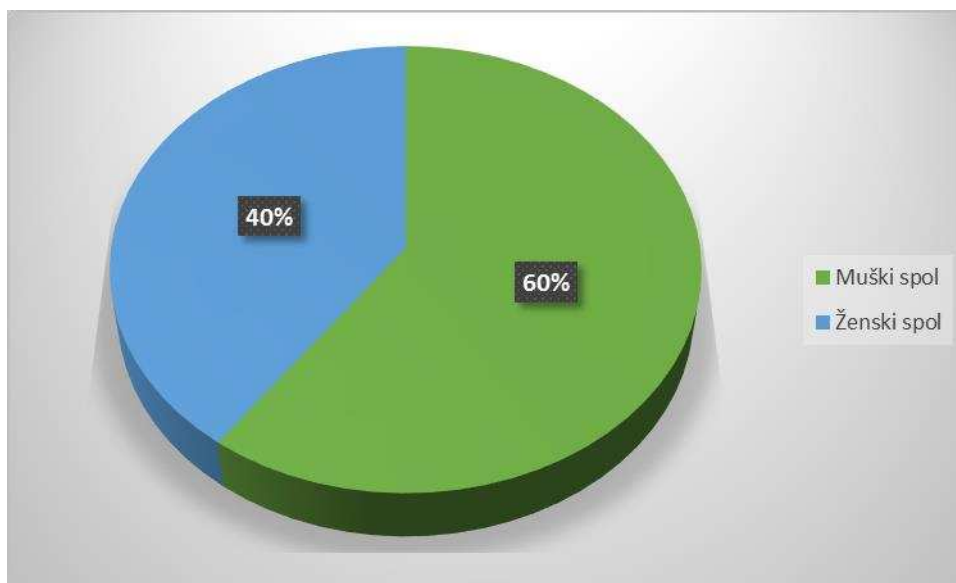
#### **4. REZULTATI**

Istraživanjem su obuhvaćena 32 bolesnika, s tim da je 5 bolesnika isključeno iz rada zbog nemogućnosti prikupljanja svih potrebnih podataka. Od preostalih 27 bolesnika 10 je pripadnica ženskog spola, a 17 muškog. Mikrobiološkim testiranjem kod 22 bolesnika je potvrđena infekcija *non-albicans Candida spp.* dok je kod preostalih 5 bolesnika utvrđena infekcija *C. albicans* (Slika 6). Srednja vrijednost prosječne dobi u skupini s *C. albicans* infekcijom iznosila je  $55,6 \pm 18,8$  godina, dok je u skupini inficiranoj *non-albicans Candida spp.* srednja vrijednost prosječne dobi iznosila  $61,7 \pm 19,9$  godina.

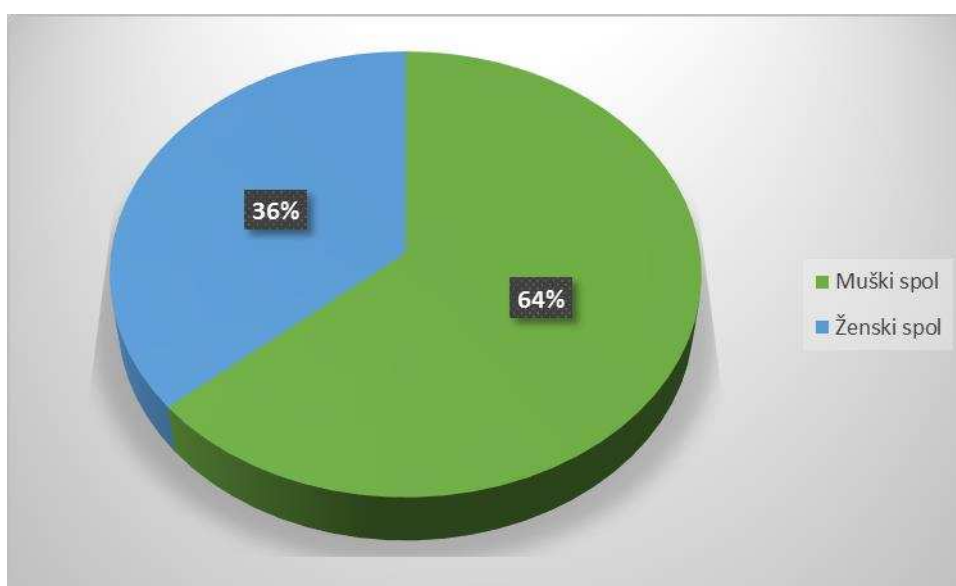


**Slika 6.** Raspodjela infekcija na osnovu uzročnika

Promatrajući izolirane uzročnike infekcija i spol, dolazimo do približno sličnih rezultata. U prvoj skupini, odnosno skupini s dokazanom *C. albicans* infekcijom imamo 3 (60 %) pripadnika muškog spola i 2 (40 %) pripadnice ženskog spola (Slika 7). U drugoj kontrolnoj skupini, odnosno skupini s *non-albicans Candida spp.* imamo 8 (37 %) pripadnica ženskog spola i 14 (63 %) pripadnika muškog spola (Slika 8).



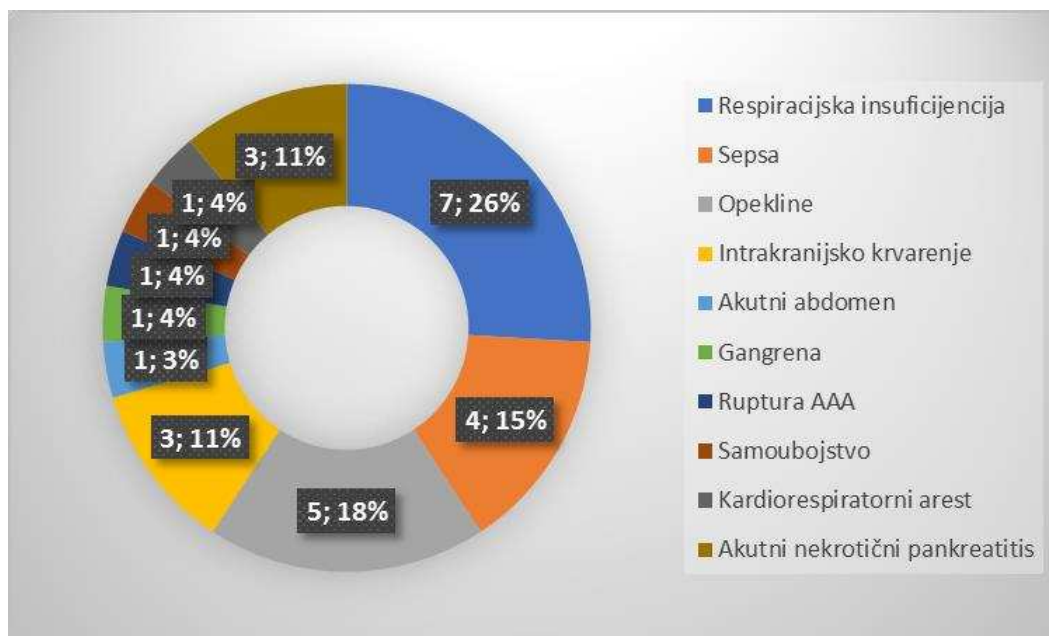
**Slika 7.** Infekcije uzrokovane *C. albicans*



**Slika 8.** Infekcije uzrokovane *non-albicans Candida spp.*

Promatrajući ukupno ispitivani uzorak, vidljivo je da su zatajenje disanja, sepsa te opekline najčešća dijagnoza pod kojom su bolesnici primljeni u JIL na liječenje, a kod kojih je došlo do razvoja invazivne kandida infekcije. Osim tih navedenih stanja, također se nalaze i osnovne bolesti kao što su: pankreatitis, intrakranijsko krvarenje, gangrena kao posljedica loše regulirane šećerne bolesti, ruptura aneurizme abdominalne aorte, akutni abdomen, kardiorespiracijski arrest.

Na Slici 9 nalazi se grafički prikaz osnovnih bolesti pod kojom su bolesnici primljeni u JIL na liječenje, a kod kojih se razvila invazivna kandidijaza.



**Slika 9.** Grafički prikaz osnovnih bolesti u bolesnika oboljelih od invazivne kandidijaze.

#### 4.1 Osjetljivost na antifungike

Kod svih ispitanika provedeno je, na Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju, mikrobiološko testiranje osjetljivosti gljivica na osnovne antifungike koji se primjenjuju u JIL-u KBC-a Split. Antifungici na koje je provedeno testiranje osjetljivosti su: mikafugin, anidulafugin, kaspofugin, amfotericin B, flukonazol i vorikonazol. Mikrobiološko testiranje je pokazalo da su kod bolesnika s infekcijom izazvanom *C. albicans* kod svih bolesnika gljivice osjetljive na sve spomenute antifungike, odnosno nisu razvili rezistentnost. U skupini s infekcijom izazvanom *non-albicans Candida spp.* rezistencija na kaspofugin ili anidulafugin se razvila kod 1 bolesnika. Na amfotericin B i mikafugin se nije razvila rezistencija kod niti jednog bolesnika. Na vorikonazol se rezistencija razvila kod 14 bolesnika, dok se na flukonazol rezistencija razvila kod čak 20 bolesnika od ukupno 22 koliko ih je bilo u ovoj ispitivanoj skupini. Empirijska terapija kod naših bolesnika nije provedena, već je liječenje išlo u skladu s nalazima mikrobiološkog testiranja. Točnije, u skupini s infekcijom izazvanom s *C. albicans* liječenje je provedeno flukonazolom (60 %) i mikafuginom (40 %), dok je u skupini s *non-albicans Candida spp.* lijek izbora bio iz skupine ehinokandina (76 % mikafugin, 34 % kaspofugin), dok je kod dvoje bolesnika uz ehinokandine korišten i amfotericin B. Liječenje je provedeno u minimalnom trajanju do mikrobiološkog dokaza sterilne hemokulture, smrti bolesnika ili njegovog premještaja na drugi odjel te mu daljnje liječenje nije poznato. S obzirom na činjenicu da većini bolesnika nije poznat cijeli profil liječenja (prvenstveno zbog premještaja na druge odjele) nije poznata činjenica o provedbi de-eskalacije na liječenje flukonazolom.

Na Slici 10 su prikazani rezultati mikrobiološkog testiranja osjetljivosti gljivica na različite antifungike kod bolesnika koji su razvili infekciju uzrokovanu *non-albicans Candida spp.*



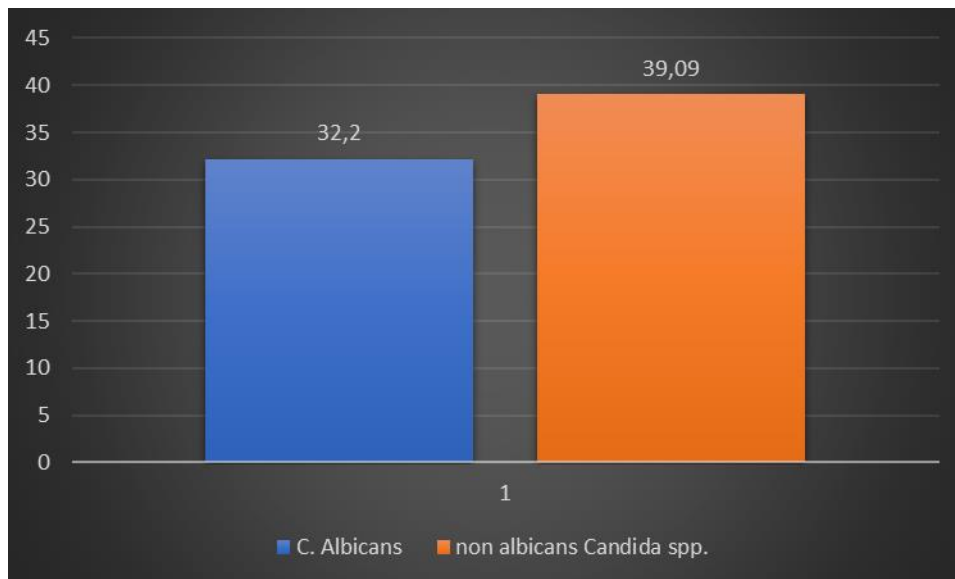
**Slika 10.** Grafički prikaz dokazane rezistentnosti na osnovu mikrobiološkog ispitivanja kod bolesnika s *non-albicans Candida spp.* infekcijom

## 4.2 RIZIČNI ČIMBENICI

Daljnje istraživanje ovog rada usmjereno je na usporedbu dviju osnovnih skupina na temelju znanih rizičnih čimbenika za pojavnost invazivne kandidijaze te statističke obrade podataka, kako bi se otkrilo postoji li statistički značajna razlika za pojedine rizične čimbenike na osnovu koje bi se moglo ranije posumnjati na infekciju uzrokovanom *C. albicans* odnosno *non-albicans Candida spp.* te ju primjereno liječiti.

### 4.2.1 DULJINA BORAVKA

Prvi rizični čimbenik na temelju kojeg su uspoređene skupine jest duljina njihovog boravka u JIL-u. Prva skupina, odnosno skupina s infekcijom uzrokovanom *C. albicans*, u prosjeku se liječila u JIL-u KBC-a Split u trajanju od  $32,2 \pm 21,3$  dana, dok se druga kontrolna skupina u prosjeku liječila  $39,09 \pm 38,1$  dana. Prosječno vrijeme trajanja liječenja u JIL-u KBC-a Split u drugoj skupini je veće za 6,8 dana, a standardna devijacija za 16,8 ( $p=0,703$ ).

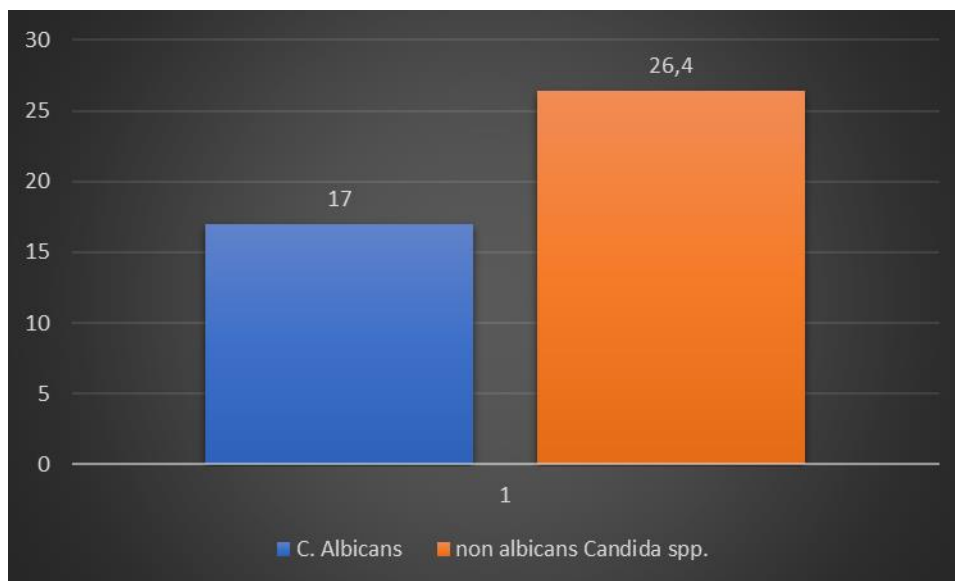


**Slika 11.** Usporedba trajanja boravka u JIL-u KBC-a Split izražena u danima između dvije osnovne skupine ( $p=0,703$ )

#### 4.2.2 STROJNA VENTILACIJA

Sljedeći rizični čimbenik koji je analiziran, odnosno na temelju kojeg su uspoređene skupine jest dužina boravka na strojnoj ventilaciji za vrijeme liječenja u JIL-u KBC-a Split. Prva kontrolna skupina je u prosječnoj vrijednosti provela  $17 \pm 12,1$  dana na strojnoj ventilaciji dok je druga skupina u prosječnoj vrijednosti provela  $26,4 \pm 13,03$  dana. Razina statističke značajnosti za navedeni parametar iznosi  $p=0,535$ .





**Slika 12.** Usporedba vremena provedenog na strojnoj ventilaciji za vrijeme boravka u JIL-u KBC-a Split između dviju osnovnih skupina ( $p=0,535$ )

#### 4.2.3 INVAZIVNI MONITORING

Daljnji rizični čimbenik, na temelju kojeg su uspoređivane dvije osnovne skupine, je korištenje bilo kojeg oblika invazivnog monitoringa na bolesnicima za vrijeme liječenja u JIL-u KBC-a Split. Svi bolesnici, kod obiju skupina, su za vrijeme liječenja u JIL-u KBC-a Split bili podvrgnuti nekom od oblika invazivnog monitoringa, tako da usporedba dviju skupina na osnovu ovog rizičnog čimbenika nije moguća.

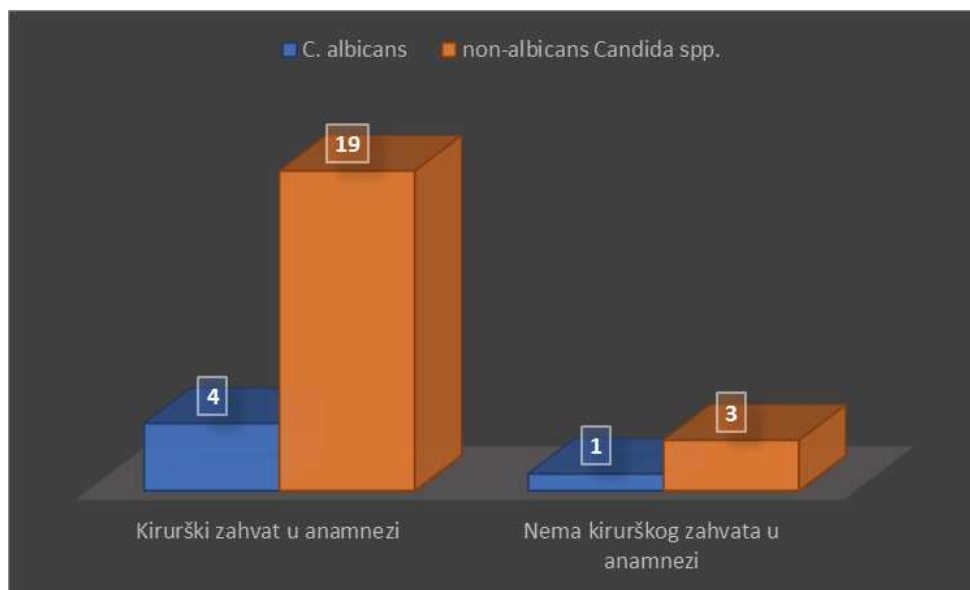
#### 4.2.4 KONKOMITANTNO ANTIBIOTSKO LIJEČENJE

Dvije osnovne skupine ovog istraživanja su uspoređene i na temelju primjene antibiotske terapije koja je prethodila mikrobiološkoj potvrdi pozitivne hemokulture na gljivičnu infekciju. U prvoj kontrolnoj skupini, odnosno onoj s infekcijom *C. albicans*, svi bolesnici su primali antibiotsku terapiju koja je prethodila pozitivnoj hemokulturi, dok je u drugoj skupini, odnosno onoj s infekcijom *non-albicans Candida spp.*, 21 bolesnik, od ukupno 22, bio na antibiotskoj terapiji. Bolesnici koji su uključeni u naše istraživanje nisu primali identičnu terapiju na osnovu koje bi mogli odrediti značaj pojedinog antibiotika kao prediktivnog faktora. U našem istraživanju 20 % bolesnika je primalo samo 1 antibiotik, dok ih je 80 % primalo 2 ili više u

vremenu koje je neposredno prethodilo mikrobiološkom dokazu invazivne kandidijaze. Antibiotička terapija primana je kao kombinacija nekih od sljedeće navedenih antibiotika: vankomicin, ciprofloksacin, ceftriakson, meronem, linezolid, kolistin i metronidazol. Kolistin ili metronidazol upotrebljeni su kod 8 bolesnika, bilo kao samostalna terapija bilo u kombinaciji s drugim antibioticima. Vankomicin, ciprofloksacin ili linezolid ukupno su upotrebljeni kod 6 bolesnika, a ceftriakson i meronem kod 5, bilo kao samostalna terapija bilo u kombinaciji s drugim antibioticima. Statističkom obradom podataka vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika između kontrolnih skupina. Razina statističke značajnosti iznosi  $p=0,627$

#### **4.2.5 KIRURŠKI ZAHVAT**

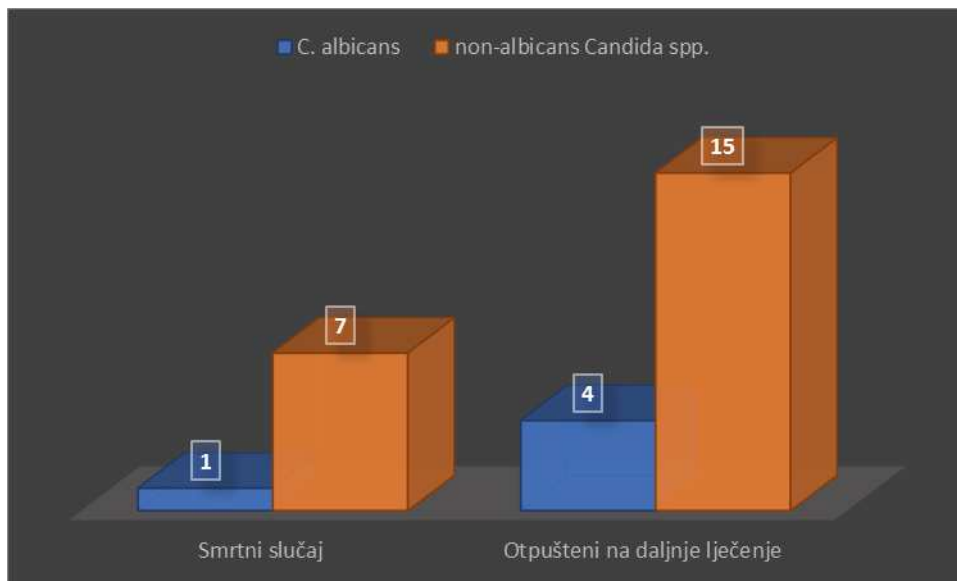
Rizični čimbenik za razvoj invazivne kandidijaze, o kojem je također pisano, na temelju kojeg su uspoređene dvije osnovne skupine je i kirurški zahvat koji je neposredno prethodio mikrobiološkoj potvrdi pozitivne hemokulture na gljivičnu infekciju, bilo *C. albicans* bilo *non-albicans Candida spp.* U skupini s dokazanom *C. albicans* invazivnom infekcijom 4 (80 %) bolesnika su bila podvrgnuta kirurškom zahvatu koji je neposredno prethodio dokazu invazivne kandidijaze, a 1 (20 %) bolesnik nije imao kirurški zahvat prethodno dokazu invazivne kandidijaze. U drugoj skupini, onoj s *non-albicans Candida spp.* infekcijom, od 22 bolesnika, 3 bolesnika (14 %) nisu bili podvrgnuti kirurškom zahvatu dok je preostalih 19 (86 %) imalo kirurški zahvat neposredno pred mikrobiološki dokaz o pozitivnoj hemokulturi na invazivnu kandidijazu. 6 % više bolesnika iz prve skupine je imalo kirurški zahvat u anamnezi koji je prethodio invazivnoj kandidijazi, uz razinu statističke značajnosti od  $p=0,718$ .



**Slika 13.** Usporedba dviju skupina na osnovu kirurškog zahvata u anamnezi koji je prethodio mikrobiološkom dokazu invazivne kandidijaze

#### 4.2.6 SMRTNOST

Samo preživljenje osim o invazivnoj kandidijazi ovisi i o priležećoj bolesti, stanju organizma i brojnim drugim faktorima koji izlaze van okvira ovog rada. S obzirom na to očekivanja su bila da neće biti statistički značajne razlike među skupinama, ali zbog možebitne iznimne važnosti ukoliko se pokaže da statistička značajnost postoji, usporedili smo dvije osnovne skupine i na osnovu ovog faktora. U prvoj skupini 1 (20%) bolesnik je preminuo u JIL-u KBC-a Split, a 4 (80%) su otpušteni iz JIL-a na daljnje liječenje, čiji krajnji rezultat nije poznat. U drugoj skupini 7 (31%) bolesnika je preminulo tijekom liječenja u JIL-u KBC-a Split, a 15 (69%) ih je otpušteno iz JIL-a na daljnje liječenje, čiji krajnji rezultat također nije poznat. Razina statističke značajnosti iznosi  $p=0,601$



**Slika 14.** Usporedba dviju skupina na osnovu smrtnosti

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju prikazane su kliničko-epidemiološke karakteristike te rizični čimbenici za razvoj invazivne kandidijaze u bolesnika liječenih u JIL-u KBC-a Split u trogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine. Osim samog kliničko-epidemiološkog prikaza te prikaza rizičnih čimbenika također su bolesnici podijeljeni na dvije osnovne skupine unutar kojih je provedena statistička analiza na moguću statističku razliku u pojavnosti infekcije određenog soja *Candida spp.* na osnovu rizičnih čimbenika za nastanak invazivne kandidijaze.

Tijekom prvog tjedna boravka u jedinicama za intenzivno liječenje dolazi do opsežne kolonizacije i do 80 % bolesnika, ali samo se kod manjeg broja bolesnika razvija klinički značajna infekcija. Vrijeme koje je potrebno da bi se od kolonizacije razvila infekcija prema studijama koje su provodili Vincent i sur. te Eggimann i sur. iznosi barem 7 dana (18,19). Osim boravka u JIL-u, koji je osnovni preduvjet razvoja invazivne kandidijaze u ne-neutropeničnih bolesnika koji se liječe u intenzivnim jedinicama, svaki događaj koji dovodi do prekida, slabljenja ili uništavanja zaštitnih barijera smatra se rizičnim čimbenikom za razvoj invazivne kandidijaze. Primjeri za navedena stanja već su navođeni, ali zbog svoje važnosti kako u kliničkoj praksi tako i za ovaj rad biti će ponovljeni još jednom: ozljede, operacije, invazivni monitoring odnosno invazivni dijagnostički i terapijski postupci, strojna ventilacija te dugotrajna antibiotska terapija.

Najčešći uzročnik invazivne kandidijaze je *C. albicans*, tvrdnja je koja je dugi niz godina bila prihvaćena kao nepobitna činjenica. Ali u posljednje vrijeme, posebice posljednje desetljeće, postoje brojna istraživanja koja govore suprotno. Točnije, istraživanja, primjerice ona koja su provodili Bassetti i sur. ili Leroy i sur., svjedoče o velikom porastu broja infekcija uzrokovanih *non-albicans Candida spp.* Istraživanje koje je proveo Sobel iznosi slične podatke, ali također dovodi u vezu porast *non-albicans Candida spp.* infekcija i upotrebu antifungika, odnosno podgrupe azola (22,29-32). Na području Republike Hrvatske ne postoji istraživanje s kojim bi mogli usporediti dobivene podatke iz ovog istraživanja, osim s onim koji je provodila Vasilj prema kojem je učestalost infekcije uzrokovana s *C. albicans* identična onoj uzrokovana s *C. parapsilosis* (47 %) u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split (33).

Rezultati ovog istraživanja donekle su u korelaciji s podacima iz svjetske literature. Sličnost s prethodno navedenim istraživanjima leži u činjenici da postoji velika učestalost *non-albicans Candida spp.*, ali isto tako tu postoji i glavna razlika. Dok se u većini

slučajeva učestalost *non-albicans* i *albicans* infekcija kreće oko 50 %, u ovom istraživanju omjer je izrazito pomaknut na stranu *non-albicans Candida spp.* (81 %).

Promatrajući invazivnu kandidijazu kroz prizmu spola, dolazimo do zaključka da je i kod prve skupine, skupina s potvrđenom invazivnom kandidijazom uzrokovanom *C. albicans*, i kod druge skupine, skupina s potvrđenom invazivnom kandidijazom uzrokovanom *non-albicans Candida spp.*, veća učestalost infekcije kod osoba muškog spola. U prvoj skupini muški bolesnici čine 60 % ispitanika, dok u drugoj čine 64 % ispitanika.

Istraživanje koje je proveo Sobel dovodi u vezu porast *non-albicans* infekcija i prekomjerne upotrebe azola, prvenstveno flukonazola kao najčešće korištenog antifungika (32). Njegovo istraživanje je u korelaciji s istraživanjem provedenim od strane Pfaller i sur., koje pokazuje sve veći razvoj otpornosti gljivica iz roda *Candida* na flukonazol. Gljivice iz vrste *Candida* su prema ovom istraživanju pokazale osjetljivost veću od 90 % na djelovanje flukonazola, vrsta *C. albicans* čak i veću, ali najveći problem koji je otkrilo ovo istraživanje leži u činjenici da 10 od ukupno 22 izolirane vrste pokazuju osjetljivost na flukonazol manju od 75 %. To se posebice odnosi na *C. glabrata* i *C. krusei* koje su pokazale najmanju osjetljivost na antifungalno djelovanje flukonazola (29).

Naše istraživanje pokazuje izrazitu sličnost s prethodno navedenim istraživanjima. Prema rezultatima dobivenim mikrobiološkim testiranjem gljivica na 6 osnovnih antifungika koji se koriste u prostorijama JIL-a KBC-a Split, gljivice iz prve skupine, skupine s dokazanom *C. albicans* infekcijom, su pokazale osjetljivost na sve antifungalne lijekove. Takvi rezultati su u korelaciji sa svjetskom literaturom koji, kako je i prethodno navedeno, pokazuju osjetljivost veću od 90 % na flukonazol kod gljivica iz vrste *C. albicans*. Za razliku od *C. albicans* koja pokazuje veliku osjetljivost na antifungalne lijekove, gljivice iz *non-albicans Candida spp.* pokazuju sve veću otpornost na antifungalne lijekove, posebice na azole. Situacija nažalost nije drugačija niti u našem istraživanju. Prema našem istraživanju rezistencija na flukonazol je razvijena kod 20 od ukupno 22 osobe koje su razvile infekciju s *non-albicans Candida spp.* Drugim riječima, u JIL-u KBC-a Split od svih bolesnika koji su oboljeli od invazivne kandidijaze, 81 % ih je inficirano *non-albicans Candida spp.* od kojih je više od 90 % gljivica rezistentno na, jedan od osnovnih antifungika, flukonazol. Takav rezultat nepobitno mijenja pretpostavku

empirijskog liječenja invazivne kandidijaze u JIL-u KBC-a Split. Najnovija skupina antifungalnih lijekova, ehinokandini, pokazuje iznimnu uspješnost u eradikaciji gljivičnog oboljenja. U našem istraživanju osjetljivost gljivica je testirana na mikafungin, anidulafungin i kaspofungin. Za razliku od flukonazola, prema našem istraživanju, gljivice su u samo jednom slučaju razvile rezistenciju na kaspofungin ili anidulafungin, dok na mikafungin nije zabilježena razvijena otpornost. Prema navedenim rezultatima ehinokandini se trebaju smatrati možebitnom prvom linijom obrane kod invazivne kandidijaze, posebice zbog sličnih rezultata kao i amfotericin B, a manjem broju neželjenih učinaka.

Osim kliničko-epidemiološkog prikaza bolesnika, ovim istraživanjem nastojalo se usporediti dvije osnovne skupine, podijeljene na osnovi uzročnika infekcije, prema određenim rizičnim faktorima za razvoj invazivne kandidijaze. Rizični parametri na osnovu kojeg su dvije skupine uspoređene u ovoj studiji su: ukupni boravak bolesnika u JIL-u, ukupni broj dana kojeg su bolesnici proveli na strojnoj ventilaciji za vrijeme liječenja u JIL-u, izloženost kirurškom zahvatu koji je neposredno prethodio mikrobiološkom dokazu invazivne kandidijaze, izloženost invazivnim dijagnostičkim i terapijskim protokolima te izloženost antibiotskoj terapiji koja je neposredno prethodila mikrobiološkom dokazu invazivne kandidijaze. Cilj je bio eventualni dolazak do određenih rezultata i zaključaka na osnovu kojeg bi točnije i lakše mogli predvidjeti uzročnika infekcije i primjereno ga liječiti te na taj način smanjiti visoku smrtnost koja prati ovu bolest (22).

Rezultati našeg istraživanja kod prvog u nizu parametara usporedbe, a to je ukupni broj dana kojeg su bolesnici proveli u JIL-u, su slijedeći: druga skupina, ona s *non-albicans Candida spp.* infekcijom, u prosjeku je u JIL-u provela 6,82 dana više od prve skupine, one s *C. albicans* infekcijom. Statistička značajnost za navedeni parametar kod dvije kontrolirane skupine iznosi  $p=0,703$ . Drugim riječima, za navedeni parametar, nema statistički značajne razlike na osnovu kojeg bi već spomenuti parametar mogao služiti kao prediktivni faktor. Takav rezultat je u skladu s istraživanjem provedenim od strane Jennifer i sur. koji su imali sličan rezultat za navedeni parametar (34).

Ukupni broj dana kojeg su bolesnici proveli na strojnoj ventilaciji za vrijeme liječenja u JIL-u, jedan je od rizičnih faktora za razvoj invazivne kandidijaze, a također i jedan od parametara na osnovu kojeg su uspoređene dvije skupine. Rezultati našeg istraživanja



vezani za spomenuti parametar su: prosječno vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji za vrijeme liječenja u JIL-u KBC-a Split u drugoj skupini je veće za 9,4 dana, uz razinu statističke značajnosti  $p=0,535$ . Dakle nije pronađena statistički značajna razlika za navedeni parametar na osnovu kojeg bi se mogao koristiti kao prediktivni faktor za vrstu uzročnika invazivne kandidijaze. Rezultati našeg istraživanja su u skladu rezultata istraživanja provedena od strane Jennifer i sur. te Takala i sur. koji također nisu pronašli statistički značajnu razliku za navedeni parametar (34,35).

Izloženost invazivnim dijagnostičkim i terapijskim protokolima kod bolesnika koji se liječe u JIL-u, jedan je od parametara na osnovu kojeg smo planirali usporediti dvije skupine. Nažalost, ta usporedba u našem slučaju nije moguća jer su svi bolesnici u obje kontrolne skupine bili izloženi invazivnim dijagnostičkim i terapijskim protokolima, najčešće je korišten središnji venski kateter. Drugim riječima, navedeni parametar ne može se koristiti kao prediktivni faktor, ali je još jednom dokazana njegova važna uloga u razvoju invazivne kandidijaze. Rezultati sličnih studija u svijetu, primjerice Takale i sur. su pokazali da postoji statistički značajna razlika za središnji venski kateter kao prediktivni faktor, odnosno veća je učestalost *non-albicans Candida spp.* infekcija kod bolesnika koji su imali postavljen središnji venski kateter (35). Za razliku od tog istraživanja, istraživanje koje su proveli Jennifer i sur. navodi ponešto drugačije rezultate. Kod njihova istraživanja postavljenost središnjeg venskog katetera je pozitivni prediktivni faktor za razvoj *non-albicans Candida spp.* dok je upotreba parenteralnog oblika prehrane negativni prediktivni faktor za razvoj *non-albicans Candida spp.* infekcije (34). Za razliku od tih istraživanja, istraživanje provedeno od strane Dutta i Palazzia na ne-neonatalnoj pedijatrijskoj populaciji iskazuje da nema statistički značajne razlike za ovaj parametar kao prediktivni faktor (36).

Na osnovu rezultata za: izloženost kirurškom zahvatu koji neposredno prethodi mikrobiološkom dokazu invazivne kandidijaze, kao prediktivnom faktorom za uzročnika invazivne kandidijaze jasno je da nema statistički značajne razlike između skupina za spomenuti faktor. Razina statističke značajnosti iznosi  $p=0,718$  i takav rezultat je u skladu s istraživanjem koji su proveli Dutta i Palazzia (36).

Rizični čimbenik za razvoj invazivne kandidijaze je i dugotrajna primjena antibiotske terapije. S obzirom na to, dvije osnovne skupine ovog istraživanja su uspoređene i na temelju primjene antibiotske terapije koja je prethodila mikrobiološkoj potvrdi pozitivne hemokulture na gljivičnu infekciju. U prvoj kontrolnoj skupini, odnosno onoj s infekcijom *C. albicans*, svi bolesnici su primali antibiotsku terapiju koja je prethodila pozitivnoj hemokulturi, dok je u drugoj skupini, odnosno onoj s infekcijom *non-albicans Candida spp.*, 21 bolesnik, od ukupno 22, bio na antibiotskoj terapiji. Statističkom obradom podataka vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika između kontrolnih skupina. Razina statističke značajnosti iznosi  $p=0,627$  te s obzirom na to, ovaj parametar se ne može koristiti kao prediktivni faktor. U svijetu postoje različiti oblici istraživanja koja su vezana za prethodnu antibiotsku terapiju i razvoj invazivne kandidijaze kod bolesnika koji se liječe u prostorijama jedinica intenzivnog liječenja. Primjerice, u istraživanju koje je objavila Jennifer i sur., promatrani su isključivo vankomicin i piperacilin kao mogući prediktivni faktori. Nisu došli do statistički značajne razlike (34). Za razliku od tog istraživanja, bolesnici koji su uključeni u naše istraživanje nisu primali identičnu terapiju na osnovu koje bi mogli odrediti značaj pojedinog antibiotika kao prediktivnog faktora. U našem istraživanju 20 % ispitanika je primalo samo 1 antibiotik, dok ih je 80 % primalo 2 ili više. Antibiotska terapija primana je kao kombinacija slijedećih antibiotika: vankomicin, ciprofloksacin, ceftriakson, meronem, linezolid, kolistin i metronidazol. Kolistin ili metronidazol upotrebljeni su kod 8 bolesnika, bilo kao samostalna terapija bilo u kombinaciji s drugim antibioticima. Vankomicin, ciprofloksacin ili linezolid ukupno su upotrebljeni kod 6 bolesnika, a ceftriakson i meronem kod 5, bilo kao samostalna terapija bilo u kombinaciji s drugim antibioticima. U istraživanju koje su objavili Dutta i Palazzi, slično kao u našem radu promatran je općeniti značaj antibiotske terapije kao mogući prediktivni faktor za uzročnika infekcije, ali za razliku od ovog rada ispitanici su bili ne-neonatalna pedijatrijska populacija te nisu došli do statistički značajnih rezultata (36).

Invazivna kandidijaza bolest je na koju se, zbog prethodno postojeće priležee bolesti, nespecifičnih simptoma i većinom teškog općeg stanja u kojem se organizam nalazi, u velikoj većini slučajeva kasno posumnja, dijagnosticira i započne s liječenjem te zbog toga ostaje bolest s velikim postotkom smrtnosti od oko 50 % (15). Isključivu smrtnost kod bolesnika oboljelih od invazivne kandidijaze ne možemo promatrati samo kroz prizmu gljivične infekcije. Osim infekcije na smrtnost utječe stanje organizma, odnosno već otprije postojeće bolesti, a posebice bolest zbog koje je bolesnik primljen na samo liječenje u prostorije jedinice intenzivnog liječenja. U slučaju naših bolesnika u 26 % bolesnika riječ je o zatajenju disanja, 18 % opekline,

14 % sepsa, 11 % pankreatitis i intrakranijsko krvarenje te 4 % akutni abdomen, gangrena uzrokovana šećernom bolesti, ruptura AAA, kardiorespiratorni arrest ili pokušaju samoubojstva.

S obzirom na to, samu smrtnost ne možemo kvantificirati na osnovu da li je bolesnik živ otpušten iz JIL-a, već je potrebno dugotrajnije praćenje stanja bolesnika i nakon otpusta iz JIL-a. S obzirom da, zbog određenih tehničkih problema s medicinskom dokumentacijom, nije bilo moguće prikupiti podatke o stanju bolesnika nakon otpusta iz JIL-a, očekivano je da će se rezultati iz ove studije ponešto razlikovati od podataka, vezanih uz smrtnost, iz svjetske dokumentacije. Već je napomenuto da se smrtnost kod oboljenja od invazivne kandidijaze kreće oko 50 %, dok se u ovom istraživanju smrtnost kreće oko 30 % što je rezultat kojem bi trebali težiti svi bolnički centri u budućnosti. Statistički značajne razlike između dviju ispitivanih skupina nažalost nema, a statistički stupanj značajnosti iznosi  $p=0,601$ . Za razliku od ovog istraživanja, istraživanje, koje su objavili Takala i sur., navodi da postoji statistički značajna razlika između dviju osnovnih skupina, odnosno da postoji statistički značajniji porast smrtnosti u skupini s *non-albicans Candida spp.* (35). S obzirom da brojna istraživanja iz raznih zemalja, među njima i ovo, svjedoče o značajnom porastu invazivnih infekcija uzrokovanih *non-albicans Candida spp.*, istraživanje koje su objavili Takala i sur. zabrinutost vezanu uz liječenje invazivne kandidijaze podiže na novu razinu, zbog mogućeg težeg liječenja ionako teško izlječive bolesti.

## **6. ZAKLJUČCI**

1) Istraživanjem je potvrđena hipoteza ovog rada prema kojoj je u ispitivanom razdoblju veća učestalost infekcija uzrokovanih *non-albicans Candida spp.* nego s *C. albicans*

2) Povećana učestalost infekcija uzrokovanih s *non-albicans Candida spp.* je u korelaciji s rezultatima iz relevantne svjetske literature.

3) Osamdeset jedan posto % svih oblika invazivne kandidijaze uzrokovano je *non-albicans Candida spp.* od čega je približno 90 % gljivica razvilo otpornost na flukonazol, jedan od najčešće korištenih antifungika. Na lijekove iz skupine ehinokandina otpornost je razvijena u samo 7 % gljivica.

4) Nije postojala statistički značajna razlika u čimbenicima rizika za nastanak infekcije s *C. albicans* i *non-albicans Candida spp.*

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E. Opća medicinska mikologija. U: Kalenić S, urednik. Medicinska bakteriologija i mikologija. Drugo izdanje. Zagreb: Merkur A.B.D.; 2005. str. 403-55.
2. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Gljivice. Msd-prirucnici.placebo.hr [Internet]. [ažurirano 14. srpnja 2017; citirano 20. srpnja 2018.]. Dostupno na: [http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd\\_prirucnik/infektologija/gljivice](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd_prirucnik/infektologija/gljivice)
3. Lau FA, Kabir M, Chen SCA, Playford GE, Marriott DJ, Jones M, i sur. Candida colonization as a risk marker for invasive Candidiasis in mixed medical-surgical Intensive Care Units: Development and evaluation of a simple, standard protocol. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1324-30.
4. Leksikografski zavod Miroslav Krleža. Gljivične bolesti. Enciklopedija.hr [Internet]. [ažurirano 10. lipnja 2017; citirano 26. kolovoza 2018.]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=22412#top>
5. Kalenić S. i sur. Oportunističke mikoze. U: Mareković I, urednik. Medicinska mikrobiologija. Prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 554-9.
6. Karakašević B. i sur. Medicinska mikologija. U: Medić M, urednik. Mikrobiologija i Parazitologija. Peto izdanje. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1987. str. 1043-7.
7. Volk WA, Benjamin DC, Kadner RJ, Parsons JT. Medical mycology. U: Winters J, urednici. *Essentials of medical microbiology.* Četvrto izdanje. Philadelphia: Lippincott Company Philadelphia; 1991. str.531-3.
8. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Medicinska mikologija. U: Tonkić M, Dobec M, Abram M, urednici. Medicinska mikrobiologija. Prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str. 694-7.
9. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology.* 2013;138:1-11.
10. Garsin DA, Lorenz MC. Candida albicans and Enterococcus faecalis in the gut: Synergy in commensalism?. *Gut Microbes.* 2013;4:409-15.
11. Pavičić BD. Ginekološki poremećaji u premenarhalnih djevojčica. U: Šimunić V, Ciglar S, Suchanek E, urednici. Ginekologija. Zagreb: Naklada lijevak; 2001. str.167-9.
12. Himble J. Sistemske gljivične bolesti. U: Ivančević Ž, urednik. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2000. str.1316-8.
13. 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: nonneutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.

14. 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.
15. Josip B, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Mikoze. U: Baršić B, Turčinov D, Begovac J, urednici. *Infektologija.* Prvo izdanje. Zagreb. Profil international; 2006. str. 670-7.
16. Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;12:204.
17. Sobel JD. The emergence of non- albicans Candida species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;1(1):42-3.
18. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, i sur. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-9.
19. 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.
20. Leroy G, Lambiotte F, Thevenin D, Lemaire C, Parmentier R, Devos P, i sur. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care.* 2011;1:50-7.
21. Nolla-Salas J, Sitges SA, Leon GC, Gonzalez JM, Leon RMA, Ibanez LP, i sur. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.* 1997;23:23-30.
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(5):1612-8.
23. Krajinović V, Baršić B. *Infektologija. Medix.* 2004;55:40-2.
24. Reiss E, Morrison CJ. Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:311-23.
25. 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;46:1647-54.
26. 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.



27. Hayashi K. PCR-SSCP: A Simple and Sensitive Method for Detection of Mutations in the Genomic DNA. *Genome Research*. 1991;1(1):34-8.
28. 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;62:1-50.
29. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, i sur. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1735-45.
30. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Pallavicini FB, Viscoli C. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21.
31. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, i sur. The changing face of candidemia: emergence of non- *Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med*. 1996;100:617-23.
32. Sobel JD: The emergence of non- *albicans Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8:427-33.
33. Vasilj I. Kliničke i epidemiološke karakteristike invazivne candida infekcije u djece od 2011. do 2015. godine. Repozitorij.mefst.unist.hr [Internet]. [ažurirano 12. srpnja 2016; citirano 16. listopada 2018.]. Dostupno na: <https://repozitorij.mefst.unist.hr/islandora/object/mefst:352/preview>
34. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, i sur. Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1206-13.
35. Takala J, Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas M. *Candida Albicans* Versus Non-*Albicans* Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infections: Differences in Risk Factors and Outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523-9.
36. Dutta A, Palazzi DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):664-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Odrediti broj invazivnih kandida infekcija uzrokovanih *C. albicans*, odnosno *non-albicans Candida spp.* kod bolesnika koji su u trogodišnjem razdoblju 2015.-2017. godine boravili u JIL-u KBC-a Split. Kod istih bolesnika prikazati epidemiološke i kliničke karakteristike invazivne kandida infekcije, odrediti vrstu patogena, rizične čimbenike, popratne bolesti, prognozu te mogućnost liječenja infekcije na osnovu mikrobiološkog testa osjetljivosti. Nadalje, podijeliti bolesnike na dvije skupine s obzirom na vrstu patogena te statistički usporediti grupe s obzirom na rizične čimbenike i pojavnost bolesti.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC-a Split, u kojem je uključeno 27 bolesnika, 10 pripadnica ženskog spola i 17 muškog. Svim ispitanicima zabilježen je spol, dob, vrsta patogena uzročnika infekcije, uputna dijagnoza, trajanje liječenja u prostorijama JIL-a KBC-a Split, vrijeme provedeno na strojnoj ventilaciji, kirurški zahvat i vrsta antibiotske terapije koji su neposredno prethodili dokazu infekcije te smrtnost.

**Rezultati:** Od ukupno 27 ispitanika, kod 22 (81 %) bolesnika je potvrđena infekcija *non-albicans Candida spp.* dok je kod preostalih 5 utvrđena infekcija *C. albicans* (19 %). Promatrajući povezanost spola s razvojem infekcije, vidljivo je da je infekcija Candidom, neovisno o vrsti, nešto češća kod muškog spola (62 %). Gljivice su kod bolesnika s infekcijom izazvanom *C. albicans* u svim slučajevima osjetljive na svih 6 ispitivanih antifungika. Kod bolesnika s infekcijom izazvanom *non-albicans Candida spp.* rezistencija na kaspofungin ili anidulafungin se razvila kod 1 bolesnika (4 %), a na amfotericin B i mikafungin nije razvijena otpornost. Na vorikonazol se rezistencija razvila kod 14 bolesnika (63 %), dok se na flukonazol rezistencija razvila kod čak 20 bolesnika (91 %). Bolesnici s infekcijom uzrokovanom *C. albicans* u JIL-u KBC-a Split proveli su prosječno  $32,2 \pm 21,3$  dana, od čega su na strojnoj ventilaciji proveli  $17 \pm 12,1$  dana, dok su se bolesnici s *non-albicans Candida spp.* liječili u prosjeku  $39,09 \pm 38,1$  dana, od čega su na strojnoj ventilaciji proveli  $26,4 \pm 13,03$  dana. Svi bolesnici bili su podvrgnuti invazivnom monitoringu, najčešće je korišten središnji venski kateter. Konkomitantno antibiotsko liječenje pruženo je svim bolesnicima s *C. albicans* infekcijom, a 21, od ukupno 22, bolesnika iz skupine s *non-albicans Candida spp.* je također bilo podvrgnuto antibiotskom liječenju. Iz skupine s *C. albicans* infekcijom 4 (80 %) bolesnika u anamnezi je imalo pozitivan podatak o kirurškom zahvatu, dok je u drugoj kontrolnoj skupini isti taj podatak imalo 19 (86 %) bolesnika. Tijekom istraživanja 1 (20%) bolesnik s *C. albicans* je preminuo, dok ih je s *non-albicans Candida spp.* infekcijom preminulo 7 (31 %).

**Zaključak:** Ovo istraživanje je ukazalo na veću učestalost infekcija uzrokovanih *non-albicans Candida spp.* nego *C. albicans*. Osamdeset jedan posto svih oblika invazivne kandidijaze uzrokovano je *non-albicans Candida spp.* od čega je približno 90 % gljivica razvilo rezistentnost na flukonazol, jedan od najčešće korištenih antifungika. Samo 7 % gljivica razvilo je rezistentnost na lijekove iz skupine ehinokandina koji su u ovom istraživanju korišteni. Ne postoji statistički značajna razlika među čimbenicima rizika za nastanak infekcije s *C. albicans* u odnosu na *non-albicans Candida spp.*

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title: Clinical and epidemiological characteristics of Invasive candidiasis in the Intensive Care Unit of University Hospital of Split.**

**Objectives:** To determine the number of invasive candida infections in patients caused by, either the *C. albicans* or *non-albicans Candida spp.*, throughout a three-year period of 2015.-2017. in Intensive Care Unit of University Hospital of Split. The intent is also to show epidemiological and clinical characteristics of the invasive candidiasis as well as the type of pathogen, risk factors, accompanying diseases, prognosis and the possibility of treating the infection based on the results of the microbiological sensitivity test. Furthermore, the patients were divided into two groups with regard to the type of pathogen and statistically compared with regard to the risk factors and the occurrence of the disease.

**Study design:** Retrospective observational study

**Participants and methods:** A retrospective study was carried out at the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive care of University Hospital of Split, involving 27 patients, 10 female and 17 males. All patients were registered by age, sex, type of pathogen causing the infection, advisable diagnosis, duration of treatment in the premises of Intensive Care Unit of University Hospital of Split, time spent on mechanical ventilation, surgical procedure and type of antibiotic therapy that directly preceded the evidence of infection and mortality.

**Results:** Of the total of 27 patients, microbiological testing has found 22 (81 %) patients with non-albicans infections while in the remaining 5 (19 %) patients *C. albicans* infection was confirmed. Observing the association of sex with the development of infection, it is apparent that infection with *Candida*, irrespective of the type, was somewhat more common in male sex (62 %). In patients with infection with *C. albicans*, in all cases fungus were susceptible to 6 investigated antifungal drugs. In patients with *non-albicans Candida spp.* infection caspofungin or anidulafungin resistance was developed in 1 patient (4 %). There was no developed resistance for amphotericin B and micafungin usage. Voriconazole resistance was developed in 14 patients (63 %), while fluconazole resistance developed in as many as 20 patients (91 %). Patients infected with *C. albicans* were treated an average of  $32.2 \pm 21.3$  days in Intensive Care Unit of University Hospital of Split,  $17 \pm 12.1$  days were on the mechanical ventilation, while patients with *non-albicans Candida spp.* were treated an average of  $39.09 \pm 38.1$  days, of which they spent  $26.4 \pm 13.03$  days on mechanical ventilation. All patients were subjected to some form of invasive monitoring; the most commonly used was central venous catheter. Concomitant

antibiotic treatment was provided to all patients with *C. albicans* infection and 21 out of 22 patients with *non-albicans Candida spp.* infection were also subjected to antibiotic treatment. From the group with *C. albicans* infection 4 (80%) patients had history of surgical intervention, while in the second control group, 19 patients (86%) had the same data. During the study of all patients with *C. albicans* infection 1 (20%) died, while in group with *non-albicans Candida spp.* infection 7 (31%) patients died.

**Conclusion:** This study showed a higher incidence of infections caused by *non-albicans Candida spp.* than *C. albicans*. Eighty-one percent of all forms of invasive candidiasis was caused by *non-albicans Candida spp.* of which approximately 90 % of fungus developed resistance to fluconazole, one of the most frequently used antifungal drugs. Only 7% of fungus developed resistance to drugs from the group of echinocandins used in this study. There is no statistically significant difference between the risk factors for the infection occurrence with *C. albicans* compared to *non-albicans Candida spp.*

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **Opći podatci**

**Ime i prezime:** Ivan Lasić

**Datum rođenja:** 07. 06. 1992

**Mjesto rođenja:** Singen, Njemačka

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Narodnost:** Hrvat

**Kućna adresa:** Dr. Franje Tuđmana 7, Šumet

**Telefon:** +385 98 988 1960

**Elektronska pošta:** [treasorhunter1@gmail.com](mailto:treasorhunter1@gmail.com)

## **Obrazovanje**

1999.–2007. Osnovna škola „Tin Ujević“ Krivodol

2007.–2011. Gimnazija „dr. Mate Ujevića“ Imotski

2011.–2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu-smjer doktor medicine, Split, Hrvatska

## **Znanja i vještine**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom (C1)

Aktivno služenje programskim paketom „Microsoft office“