# Candida - uzročnik ginekoloških infekcija i infekcija novorođenčadi

**Dučić, Tomislava**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:080883

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ PRIMALJSTVA

**Tomislava Dučić**

# *Candida* – UZROČNIK GINEKOLOŠKIH INFEKCIJA I INFEKCIJA NOVOROĐENČADI

**Završni rad**

**Split, 2018.**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ PRIMALJSTVA

**Tomislava Dučić**

# *Candida* - UZROČNIK GINEKOLOŠKIH INFEKCIJA I INFEKCIJA NOVOROĐENČADI

# *Candida AS A CAUSATIVE AGENT IN GYNECOLOGICAL* AND NEONATAL INFECTIONS

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentor:
doc. prim. dr. sc. Vanja Kaliterna, dr. med.

Split, 2018.

*Zahvala*

*Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Vanji Kaliterna koja mi je omogućila svu potrebnu literaturu te pomogla svojim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene tokom školovanja i uz koje je sve prošlo brže i lakše.*

*Na kraju, veliko HVALA mojim roditeljima, bez kojih ovo sve ne bi bilo moguće, koji su me podržavali i bodrili kada je bilo najpotrebnije.*

Veliko HVALA svima!

**SADRŽAJ:**

**1. UVOD ..... 6**

**1. Normalna flora ženskog spolnog sustava ..... 6**
1.1.1 Mikrobiom rodnice ..... 6

**1.2 Infekcije ženskog spolnog sustava ..... 8**

**1.3 Infekcije novorođenčadi ..... 9**

**1.4 *Candida* ..... 10**
1.4.1 Morfologija gljive roda *Candida* ..... 11
1.4.2 Patogeneza kandidoze ..... 11
1.4.3 Epidemiologija kandidoze ..... 12
1.4.4 Klinički oblici bolesti uzrokovani gljivom *Candida* ..... 13
1.4.4.1 Klinički oblici kandidoze u žena ..... 13
1.4.4.2 Klinički oblici kandidoze u novorođenčadi ..... 15
1.4.5. Dijagnostika gljivičnih infekcija ..... 20
1.4.5.1 Mikrobiološka dijagnostika gljivičnih infekcija ..... 20
1.4.5.1.1 Izravna mikroskopija ..... 20
1.4.5.1.2. Izolacija gljiva ..... 22
1.4.5.1.3 Dokazovanje gljivičnih antigena u uzorku ..... 23
1.4.5.1.4 Molekularne metode ..... 23
1.4.5.1.5 Serološka dijagnostika ..... 23
1.4.5.2 Citološka dijagnostika gljivičnih infekcija ..... 24
1.4.5.2.1 Gljive ..... 25
1.4.6. Liječenje infekcija uzrokovanih kandidom ..... 26

**2. CILJ RADA ..... 27**

**3. MATERIJALI I METODE ..... 28**

**4. REZULTATI ..... 29**

**5. RASPRAVA ..... 30**

**6. ZAKLJUČAK ..... 32**

**7. LITERATURA ..... 33**

**8. POPIS SLIKA I TABLICA ..... 34**

**9. SAŽETAK ..... 35**

**10. SUMMARY ..... 36**

**11. ŽIVOTOPIS ..... 37**

# 1. UVOD

## 1. Normalna flora ženskog spolnog sustava

Normalna flora ljudskog organizma jako je složena. Fetus je u maternici sterilan a tijekom porođaja započinje kolonizacija kože i sluznice. Prva flora s kojom se novorođenče susreće nakon vaginalnog porođaja je flora rodnice. Tijekom 48 sati, hranjenjem i dodirima novorođenče uspostavlja stabilniju floru kože, usne šupljine i probavnog sustava. Rodnica ženskog novorođenčeta je uskoro nakon porođaja kolonizirana streptokokima, stafilokokima, korinebakterijama i pripadnicima roda *Lactobacillus.*

Mikroorganizmi koji koloniziraju ljudsko tijelo tijekom i neposredno nakon porođaja i ostaju cijelog života nazivaju se normalna flora. U usporedbi s brojem ljudskih stanica, od oko $10^{13}$, prokariotskih je 10 puta više (1). Odnos domaćina i flore uglavnom je mutualistički, i jedni i drugi imaju određene koristi, od domaćina flora dobiva stalno nutrijente, stabilan okoliš, zaštitu, dok domaćin ima također koristi od flore u nutrijentima.

Neke od bakterija koje koloniziraju sluznicu rodnice imaju određenu naklonost prema tom području. Tako primjerice, pripadnici roda *Lactobacillus* obitavaju u rodnici zbog glikogena, stalnog izvora glukoze koju razgrađuju do mliječne kiseline. Rezultat je nizak pH vaginalnog epitela oko 4,5 koji sprječava kolonizaciju drugim potencijalno patogenim mikroorganizmima. U odsutnosti laktobacila, u nekih predmenopauzalnih zdravih žena, mogu se molekularnim tehnikama dokazati druge bakterije mliječno kiselinskog vrenja pa odsutnost laktobacila ne znači nužno poremećaj normalne flore.

### 1.1.1 Mikrobiom rodnice

Mikroorganizmi su ubikvitarni - naseljavaju najrazličitije okoliše: najviše planinske vrhove i najdublja mora, plodna tla, pustinje te između ostalog i ljudsko tijelo. Ljudski probavni sustav sadržava kompleksnu zajednicu mikroorganizama čiji broj se procjenjuje 10 puta većim od broja stanica u cijelom tijelu. Ove mikrobne zajednice, dinamične su populacije koje se razlikuju od osobe do osobe te mijenjaju svoju strukturu

s vremenom. Te se zajednice sastoje od mnoštva mikroorganizama uključujući arheje, bakterije i eukarije.

Ljudskih stanica u našem tijelu ima 10 trilijuna u usporedbi s mikroorganizmima koji broje 100 trilijuna. Također u usporedbi broja ljudskih gena s mikrobnim genima, ljudski genom broji oko 20 000 gena dok mikroorganizmi broje od 2 do 20 milijuna gena. Bakterija u ljudskom tijelu, u prosjeku ima deset puta više nego ljudskih stanica (10% ljudskih stanica), a bakterijskih gena ima 100 do 1000 puta više nego što ih je prisutno u ljudskom genomu (0,1-1% ljudskih gena) (2).

Mikrobiom rodnice složena je polimikrobna zajednica s brzom i učestalom fluktuacijom prisutnih bakterija. Na promjene u vaginalnom ekosustavu utječu dob, rasa, menstrualni ciklusi, hormonalne i mehaničke metode kontracepcije, anksioznost, pušenje, higijenske i spolne navike, kao i prateće infekcije. U održavanju stabilnosti tog mikrookoliša ključnu ulogu imaju laktobacili, čiji se broj u sindromu bakterijske vaginoze smanjuje te zamjenjuje velikim brojem različitih anaerobnih bakterijskih vrsta.

U zdrave žene, rodnica sadrži oko $10^9$ bakterija, odnosno jedinica koje formiraju kolonije na podlogama (eng. Colony Forming Units – CFU) po gramu vaginalnog sekreta. Brojne vrste organizama mogu se naći u rodnici, poput aerobnih i anaerobnih bakterija, kvasaca i parazita (1). Povijesno se pojam normalne flore mijenjao. Normalna flora rodnice mijenja se za vrijeme života i pod utjecajem hormona.

Fiziološki vaginalni iscjedak sadrži:

- Sluzavi cervikalni sekret
- Odljuštene vaginalne epitelne stanice
- Normalnu vaginalnu floru

| Vrsta | Gram-bojenje i oblik | Aerob/ anaerob | Normalna flora | Klinička značajnost |
|---|---|---|---|---|
| *Streptococcus* spp. | G+ koki | Ae (Fak) | da | – BHS-B u trudnica (uzročnik novorođenačke sepse)<br>– BHS-A rijedak, (uzročnik postoperativne sepse, puerperalne sepse) |
| *Staphylococcus* spp. | G+ koki | Ae (Fak) | da | – *S. aureus* izravno povezan s infekcijama rana, TSS<br>– na koagulazu negativni stafiloki bez osobitog značenja (*S. saprophyticus*) značajan kao uzročnik IMS) |
| *Enterococcus* spp. | G+ koki | Ae (Fak) | da | u infekcijama MS-a |
| *Lactobacillus* spp. | G+ pravilni bacili | An | da | naziva se često Döderleinov bacil |
| *Listeria monocytogenes* | G+ kokobacil | Ae (Fak) | ne | može se izolirati i iz spolnog sustava u listeriozi trudnice; *granulomatosis infantiseptica* novorođenčeta |
| *Corynebacterium* spp. | G+ nepravilni bacili (difteroidi) | Ae (Fak) | da | bez većeg kliničkog značenje |
| *E. coli* | G-bacil | Ae (Fak) | da | infekcije u novorođenčeta, infekcije MS-a |
| Ostale enterobakterije (*Klebsiella, Proteus, Enterobacter*) | G-bacili | Ae (Fak) | da | uglavnom uzročnici infekcija MS-a |
| *Gardnerella vaginalis* | Gram-varijabilan kokobacil | Fak an | da | povezana s bakterijskom vaginozom |
| *Neisseria gonorrhoeae* | Gram-kok (diplokok) | Ae | ne | definitivni patogen, rijetko asimptomatsko kliconoštvo |
| *Peptostreptococcus* spp. | Gram+ koki | An | da | povezani s bakterijskom vaginozom |
| *Clostridium* spp. | Gram+ bacili | An | ne | patogen pseudomembranskog kolitisa, plinske gangrene, drugih intraabdominalnih infekcija |
| *Actinomyces, Propionibacterium, Eubacterium, Bifidobacterium* | Gram+ nepravilni bacili | An | da | apscesi, infekcije povezane sa stranim tijelom |
| *Bacteroides* spp. | Gram-bacili | An | da | povezani s bakterijskom vaginozom |
| *Prevotella* spp. | Gram-bacili | An | da | povezani s bakterijskom vaginozom |
| *Porphyromonas* spp. | Gram-bacili | An | da | povezani s bakterijskom vaginozom |
| *Fusobacterium* spp. | Gram-bacili | An | da | povezani s bakterijskom vaginozom |
| *Mobiluncus* spp. | Gram-varijabilni zakrivljeni bacili | An | da | povezani s bakterijskom vaginozom |
| *Candida* spp. | kvasac, blastokonidije i pseudohife boje se po Gramu + | Ae | da | uzročnik kolpitisa |
| *Ureaplasma* spp. | ne boji se po Gramu | | da | kvantitativna obrada uzorka |
| *Mycoplasma* spp. | ne boji se po Gramu | | da | kvantitativna obrada uzorka |

Ae: aerob, An: anaerob, Fak: fakultativni anaerob, BHS: β-hemolitički streptokok, IMS: infekcije mokraćnog sustava, TSS: toksični šokni sindrom

Slika 1. Mikroorganizmi koji se najčešće nalaze u ženskom spolnom sustavu (1)

## 1.2 Infekcije ženskog spolnog sustava

Vaginalne infekcije obuhvaćaju čitav niz različitih infekcija rodnice i okolnih struktura. Najčešće zastupljena infekcija ženskog spolnog sustava je **bakterijska vaginoza (BV)** koju karakterizira obilan, gust i pjenušav vaginalni sekret koji zaudara. Druga najčešća infekcija je **vulvovaginalna kandidoza (**engl. *Vulvovaginal candidiasis*

**VVC)** koju barem jednom tijekom života dobije 75% žena. Klinička slika VVC varira, a najčešći simptom je akutni vulvarni svrbež. Na pregledu se uočava edem vulve, a vagina i introitus rodnice mogu biti crveni i prekriveni bjelkastim sekretom (slika 2).



Slika 2. Vulva s bjelkastim sekretom (1)

Također, pod infekcije ženskog spolnog sustava spada **uretritis**, **cervicitis**, **trihomonijaza**, **endometritis**, **zdjelična upalna bolest** te **infekcije Bartolinijeve žlijezde**. Žene s vaginalnim infekcijama najčešće imaju tipičnu sliku jednog ili više vulvovaginalnih simptoma, a to mogu biti promjena u količini, mirisu ili boji vaginalnog iscjetka, žarenje, svrbež, iritacija, crvenilo, "spotting", bolno mokrenje te bolni spolni odnosi.

## 1.3 Infekcije novorođenčadi

**Novorođenačka sepsa** je invazivna bakterijska infekcija do koje može doći u prvih 90 dana života. Najčešće se javlja kod nedonoščadi, a najopasnija je kod novorođenčadi sa prirođenim anomalijama. Infekcija se najčešće dijagnosticira u prvih nekoliko dana života, a najčešći faktori rizika su prijevremeni porođaj, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, upale plodovih ovoja i posteljice, infekcija kod novorođenčeta u prethodnom porođaju uzrokovana betahemolitičkim streptokokom grupe B (BHSB) te kolonizacija urogenitalnog sustava majke s BHSB-om. Uzročnici koji najčešće dovode do infekcija su gram pozitivne i gram negativne bakterije: *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter,* BHSB, *Enterococcus* i *Listeria monocytogens.* Uzrok opasnih infekcija novorođenčeta najčešće je BHSB koji je dio normalne flore rodnice te je dokazan kod

30% žena u urogenitalnom sustavu. Trudnicama je od 35.-37. tjedna trudnoće preporučeno uzimanje rekto-vaginalnog brisa kako bi se otkrio BHSB, pozitivan nalaz se upisuje u trudničku knjižicu, a pozitivne trudnice u tijeku poroda dobivaju određenu antibiotsku terapiju. Znakovi su brojni, a dijagnoza se postavlja klinički uz laboratorijske pretrage. Uključuju slabije sisanje, smanjenu spontanu aktivnost, apneju, bradikardiju, nestabilnost temperature, povraćanje, proljev, respiratorni distres, napetost trbuha, nemir, žuticu i konvulzije.

*Candida* može također uzrokovati sepsu, ali ona znatno češće uzrokuje u novorođenčadi infekcije kože i sluznica, respiratorne ili mokraćne infekcije.

## 1.4 Candida

*Candida* predstavlja komenzalne organizme koji su sposobni kolonizirati kožu, površinu sluznica te adherirati na površinu stranog tijela. Do sada je opisano oko 80 000 vrsta gljiva, od toga je manje od 400 vrsta medicinski značajno. Oko 50 vrsta gljiva uzročnici su skoro svih gljivičnih infekcija u ljudi. Bolesti koje uzrokuju gljive nazivaju se mikoze, a one koje su uzrokovane gljivom roda *Candida* nazivaju se kandidoze.

Kandida je zapravo dio normalne flore sisavca, a pod određenim okolnostima može izazvati infekciju (oportunisti). Većina bolesnika koja razvije oportunističke infekcije ima ozbiljnu bolest i stoga oslabljenu imunost. Najčešći su uzročnici:

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

Kandide mogu uzrokovati kožne i sistemske infekcije. Infekcije uzrokovane vrstom *Candida albicans* odgovorne su za oko 80% svih sistemskih gljivičnih infekcija.

### 1.4.1 Morfologija gljive roda *Candida*

Gljive su eukariotski jednostanični (kvasci) ili višestanični (plijesni) mikroorganizmi koji se mogu razmnožavati spolno i nespolno. Za razliku od bakterija, njihova se stanična stjenka sastoji od hitina, glukana, manana i celuloze u različitim omjerima, višeslojno je građena. U čovjeku kandide mogu biti prisutne u tri oblika:

- Blastokonidije
- Pseudohife
- Sferula

Osnovna stanica kvasca naziva se blastokonidija, oblikom može biti okrugla, ovalna ili izdužena, promjera je uobičajeno 5-7 cm. Blastokonidije mogu biti pojedinačne ili u nakupinama. Izdužene blastokonidije, nanizane jedna na drugu, čine pseudohife sa suženjima na mjestu njihova spajanja. Pseudohife nastaju produženjem proklijanih blastokonidija s postupnim stvaranjem poprječnih pregrada.

Gljive ulaze u organizam i razmožavaju se te izazivaju bolesti zahvaljujući svojim posebnostima kao što su sposobnost adherencije na ljudske stanice, mogućnost promjene oblika, posjedovanje kapsule, lučenje toksina i enzima. Posjedovanje kapsule čuva stanice gljive od djelovanja imunosnih reakcija makroorganizma. Fagocitoza inkapsuliranih blastokonidija je oslabljena zbog nemogućnosti prepoznavanja površinskih antigena blastokonidija i vezanja fagocitnih stanica uz njih. Enzimi gljiva omogućuju prodiranje kroz tkiva, primjerice *Candida albicans* luči proteinaze, keratinaze, fosfolipaze, lizofosfolipaze, neuraminidaze i lipaze.

Plijesni su višestanične gljive, osnovna stanica je hifa, splet hifa čini micelij. U ljudi je najčešća patogena plijesan *Aspergillus fumigatus*. Kao komenzal zdravih, živi saprofitno u ljudskom tijelu. Normalno se nalazi u ustima, fecesu i na sluznici rodnice.

### 1.4.2 Patogeneza kandidoze

Infekcija sluzničnog epitela ljudi kandidom, kao i progresija bolesti, zahtijeva reverzibilnu pretvorbu iz oblika kvasca u oblik pseudohifa. To su filamentozni nastavci koji izlaze iz stanice gljiva i smatraju se tkivnom fazom razvoja kandide čineći invaziju.

Blastokonidije su se pokazale virulentnijim oblikom nego micelij, a mogu invadirati tkiva. Najveći patogenetski potencijal kandide proizlazi iz endotoksina iz blastokonidija. Jedna od važnih osobitosti kandide i drugih gljiva je stvaranje biofilma na površini vaskularnih katetera i drenova u makroorganizmu, posebice gdje postoji struja krvi, uz taloženje matriksa između hifa gljiva. To područje tako postaje nedostupno djelovanju antimikotika i mjesto neometana daljnjeg rasta i razmožavanja gljiva.

Prirođena imunost je temeljna zaštita od diseminirane kandidoze. Infekcija gljivama pokreće mehanizme stanično posredovane imunosti s otpuštanjem citokina i aktivaciju "natural killer" stanica i limfocita. Neutrofili, monociti i makrofagi imaju glavnu ulogu u obrani od gljivične infekcije, stvaranjem metabolita kisika u procesu koji zahtijeva protutijela, citokine i aktivaciju C3 komponente komplementa.

### 1.4.3 Epidemiologija kandidoze

U posljednja dva desetljeća *Candida* species progredirala je od rijetkog patogena do najvažnijih i najčešćih oportunističkih mikroorganizama koji uzrokuju bolničke infekcije. U radu Baršić i suradnika navodi se da su kvasnice na četvrtom mjestu među mikroorganizmima izoliranim iz hemokultura (4,9%) s tendencijom stalnog rasta (3). Infekcije krvotoka su najčešće povezane s primjenom centralnih venskih katetera. Invazivna *Candida* infekcija javlja se kao kandidemija ili diseminirana kandidoza. Diseminirana kandidoza česta je kod bolesnika s akutnom leukemijom kada nakon neutropenije počinje rasti broj neutrofila te kod kirurških bolesnika nakon transplantacije solidnih organa (jetre, srca, gušterače, tankog crijeva) ili nakon intraabdominalnih zahvata. Rizične čimbenike za nastanak invazivnih kandidoza može se podijeliti u čimbenike povezane s bolesnikom te čimbenike povezane s liječenjem. Rizični čimbenici se unutar svake grupe bolesnika isprepleću, a najčešći su primjena antibiotika te primjena centralnih venskih katetera. Prethodna primjena antifungika značajno povisuje rizik infekcije non-albikans kandidama. Iako je *Candida albicans* još uvijek vodeći uzročnik invazivnih *Candida* infekcija u djece javlja se i porast infekcija uzrokovanih non-albikans vrstama kao što su *Candida parapsilosis* i *Candida tropicalis.* Učestalost i oblik kvasničkih infekcija izrazito se mijenja u ovisnosti o rizičnim bolestima i stanjima

bolesnika. Zato su opći epidemiološki podatci od male vrijednosti za praktičara pa bolesnike treba stratificirati u ovisnosti o predisponirajućim čimbenicima.

### 1.4.4 Klinički oblici bolesti uzrokovani gljivom *Candida*

Kandidoza je bolest koju uzrokuje *Candida.*

#### 1.4.4.1 Klinički oblici kandidoze u žena

Prevalencija vulvovaginalne kandidoze (VVC) u općoj populaciji procjenjuje se na 5-15%. VVC je nakon bakterijske najčešći oblik vaginalne infekcije i čini trećinu svih vaginitisa. *Candida albicans* je najčešći uzročnik vaginalne infekcije. *Candida* species čini dio fiziološke flore donjeg dijela spolnog sustava u 20-50% zdravih asimptomatskih žena.

U populaciji premenopauzalnih žena njih 75% ima barem jednu epizodu VVC- a tijekom života, a 45% ih ima dvije ili više epizoda. VVC nije spolno prenosiva bolest, a ipak učestalost bolesti drastično raste u 20-im godinama života kada većina žena započinje spolnu aktivnost. Vrh incidencije nastupa u trećem i četvrtom desetljeću, a opada u žena starijih od 40 godina (4). Vulvovaginalna kandidoza je česta u trudnica i dijabetičarki.

Sporadične epizode VVC-a mogu se pojaviti bez poznatoga čimbenika. Ipak, postoji niz predisponirajućih čimbenika: povišenje razine glukoze (loše regulirana šećerna bolest), antimikrobno liječenje (u 1/4-1/3 bolesnica), visoke razine estrogena (npr. kontraceptivi s visokom dozom estrogena), trudnoća, korisnice uterinog uloška, receptivni oralni seks, uzimanje kortikosteroida, imunosupresivni lijekovi, AIDS, smanjena otpornost zbog drugih bolesti, naslijeđeni poremećaji imuniteta, radijacija, abnormalnosti lokalnoga sluzničnog imuniteta i genska predispozicija.

Žene s loše kontroliranom šećernom bolešću sklonije su vulvovaginalnoj kandidozi. Dobro kontrolirana šećerna bolest nije predisponirajući čimbenik. Prehrana bogata rafiniranim šećerima u nekih žena može povećati rizik od nastanka bolesti.

Simptomatska vulvovaginalna kandidoza često se pojavljuje nakon vaginalne ili sustavne primjene antibiotika. Učestalost postantibiotskog VVC-a iznosi 28-33% (4). Ovi lijekovi inhibiraju fiziološku bakterijsku floru rodnice i tako olakšavaju umnažanje kandide. Unatoč dokazima koji govore u prilog važnoj ulozi antibiotika u razvoju bolesti,

u većine žena koje uzimaju antibiotike ne razvija se simptomatski VVC, a većina žena s akutnim VVC-om nije nedavno uzimala antibiotike. Primjena *Lactobacillusa* tijekom antibiotskog liječenja ne sprječava nastanak postantibiotskog vulvovaginitisa.

Dokazi o ulozi oralnih kontraceptiva u razvoju bolesti proturječni su, ali se njihova primjena i dalje povezuje s povećanim rizikom od razvoja VVC-a. Pojava bolesti povezuje se s primjenom oralnih kontraceptiva s visokim sadržajem estrogena. Žene koje uzimaju oralne kontraceptive s niskim sadržajem estrogena nisu pod povećanim rizikom od obolijevanja.

Nešto veća učestalost kolonizacije kandidom nalazi se u korisnica uterinog uloška, dijafragme i vaginalnih spužvi.

Učestalost vaginalne kolonizacije i simptomatskog VVC-a veća je tijekom trudnoće, što se objašnjava većom razinom estrogena i glikogena u vaginalnom sekretu tijekom trudnoće.

Nasuprot vjerovanju, ne postoje dokazi koji dovode u svezu VVC s lošijom higijenom, upotrebom sintetskog rublja i učestalijim koitusom.

Ni jedan simptom nije specifičan za VVC. Dominantni simptom je svrbež (pruritus). Često se pojavljuje bol pri mokrenju i spolnom odnosu. Vaginalni sekret je bijel, gust, grudast i sirast (engl. *Cottage Cheese-Like*). Rjeđe može biti proziran i vodenast ili oskudan. Nije neugodna mirisa. Neugodan miris sekreta upućuje na bakterijsku, trihomonasnu ili miješanu infekciju. Od ostalih simptoma često su prisutni nelagoda, iritacija, žarenje vulve, crvenilo, disurija i dispareunija. Disurija se tipično opisuje kao vanjska, vulvarna, a ne uretralna. Karakteristična je egzacerbacija simptoma tjedan dana prije menstruacije. Fizikalnim se pregledom mogu vidjeti edem i eritem vulve te eritem sluznice rodnice s bjelkastim plakovima prilijepljenim na stjenku rodnice i cerviksa. Bolesnice s VVC-om koji uzrokuje *C. glabrata* najčešće imaju blagi sekret te samo eritem u fizikalnom nalazu.

VVC se najčešće ne shvaća ozbiljno, no riječ je o čestoj bolesti koja smanjuje kvalitetu života žene. Liječnici najčešće ne shvaćaju kako se osjeća bolesnica koja stalno ima osjećaj da joj je donje rublje vlažno, s obilnim sekretom, muči je svrbež vulve i/ili rodnice, ima bolne spolne odnose i bolno mokrenje.

Razlikuju se nekomplicirani i kompliciranim oblici VVC-a (slika 3).

-**Nekomplicirana VVC** manifestira se sporadičnim epizodama blage do srednje teške bolesti uzrokovane vrstom *C. albicans* u zdravih žena koje nisu trudne.

-**Kompliciranа kandidoza** podrazumijeva jedan od sljedećih kriterija: trudnoća, loše kontrolirana šećerna bolest, imunosupresija, teški simptomi i znakovi, non-albikans vrste uzročnika, osobito *C. glabrata* i dolazi do ponavljanja VVC-a.

-**Rekurentna vulvovaginalna kandidoza** (RVVC) definira se kao četiri ili više epizoda bolesti na godinu. Pojavljuje se u 5-8% zdravih žena. Diferencijalno dijagnostički u prvom redu treba isključiti trihomonijazu i bakterijsku vaginozu. U tipičnim slučajevima ovi klinički entiteti lako se razlikuju temeljem pH-vrijednosti rodnice, broja polimorfonukleara i izgleda nativnog preparata (4).

| | VULVOVAGINALNA KANDIDOZA | | |
|---|---|---|---|
| | **NEKOMPLICIRANA (90%)** | **KOMPLICIRANA (10%)** | **KOMPLICIRANA REKURIRAJUĆA** |
| **JAČINA TEGOBA** | umjerena do srednja | umjerena do teža | umjerena do teža |
| **UČESTALOST OBOLIJEVANJA** | sporadično | rekurirajuće | rekurirajuće<br>≥ 4 epizode/god. |
| **MIKROSKOPSKI NALAZ** | pseudohife, hife | pupanje (klijanje) | pupanje (klijanje) |
| **DIJAGNOSTIKA** | ginekološki pregled, mikroskopija, pH rodnice | ginekološki pregled, mikroskopija, pH rodnice | ginekološki pregled, mikroskopija, pH rodnice<br>kultura, OGTT |
| **DOMAĆIN** | zdrave, negravidne žene | trudnoća, loše regulirana šećerna bolest, imunokompromitiranost | 5-8% žena, genska predispozicija (*Lewis* KG antigeni):<br>↓ *mannose binding lecitin* i<br>↑ konc. interleukina 4 |
| **LIJEČENJE** | jednokratno, kratko | dulje | dugotrajno |

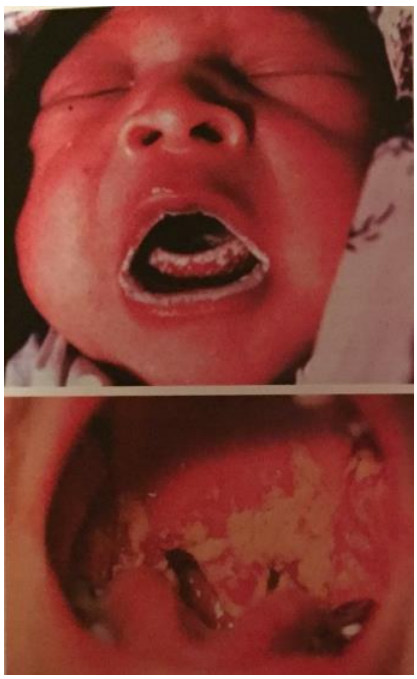
Slika 3. Klasifikacija vulvovaginalne kandidoze (4)

### 1.4.4.2 Klinički oblici kandidoze u novorođenčadi

Kolonizacija rodnice gljivama nađe se u oko 25-46% trudnoća te se stoga novorođenčad lako kolonizira gljivama pri porođaju (1). Vertikalnim prijenosom najčešće se prenosi *Candida albicans*. Gljive se ne prenose hematogenim putem. Kandida se najčešće nalazi na rukama osoblja, a rjeđe u infuzijskim otopinama i na neživoj okolini, uključujući stjenke inkubatora, vodu za ovlaživanje u inkubatoru, slavinama, drugom medicinskom materijalu pa i u majčinom mlijeku.

Neutrofili i makrofagi su najvažniji u borbi protiv gljivičnih infekcija. Oni fagocitiraju i uništavaju gljive s protutijelom i bez njega. Koža novorođenčadi je tanka, stratum corneum ima manje redova stanica pa je koža podložnija mehaničkoj ozljedi ljepljivim vrpcama, postavljanjem perifernih i središnjih venskih katetera. Niska je razina komplementa i fibronektina, slabija je kemotaksija i fagocitoza. U nedonoščadi je i niža razina imunoglobina jer se njihov transplacentarni prijenos zbiva u većoj mjeri u posljednjem tromjesečju trudnoće, kad su mnogi od njih već rođeni. Sustavna primjena antibiotika i kortikosteroida pogoduje nastanku i širenju gljivične infekcije.

Gljive (najčešće kandida) mogu uzrokovati **kožne** i **sluznične infekcije**. U novorođenčadi je čest nalaz oralne kandidoze s bjelkastim naslagama u ustima koje nisu praćene znakovima sustavne infekcije, ali mogu biti slične infekcijama uzrokovanima herpesvirusom ili Coxsaxkie virusom. Nakon uklanjanja bjelkastih naslaga sa sluznice, može se vidjeti upaljena, crvena sluznica. Kožne infekcije česte su u pelenskom području, a slične mogu biti izazvane stafilokokom ili iritansima. Izgledom se radi o vezikuloznim i pustuloznim promjenama na podlozi zacrvenjene kože (slika 4). Područja zahvaćene kože mogu biti malena, ali mogu biti i konfluentna, zahvaćajući veća područja.



Slika 4. Kandidoza usne šupljine (soor) u novorođenčeta (1)

Primarne gljivične infekcije **pluća** u novorođenčadi su rijetke, daleko je češći nalaz gljiva u aspiratu dišnih puteva. Uz kliničku sliku plućne bolesti te je nalaze teško

interpretirati, a uglavnom je riječ o kolonizaciji, jer se kandida normalno može naći u ustima i jednjaku. No može biti i primarna gljivična infekcija pluća, posebice kada je riječ o vertikalnom prijenosu intrauterino ili za vrijeme porođaja. Od drugih uzročnika treba napomenuti *Aspergillus* koji može uzrokovati diseminiranost bolesti i često smrtni ishod.

Gljivične infekcije **mokraćnog sustava** novorođenčadi često se nađu u sklopu diseminirane bolesti kao posljedica hematogenog rasapa, u oko 0,5-0,6% novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja mogu se naći gljivične infekcije mokraćnog sustava (5). U slučaju nalaza gljiva u urinokulturi veliki su izgledi da se radi o istovremenoj **kandidemiji**, što zahtijeva daljnju obradu i eventualno liječenje sustavne kandidoze. Čimbenici rizika za pojavu urinarne infekcije u tom su slučaju isti kao i za pojavu sustavne kandidoze, uz dodatak malformacija mokraćnog sustava. Klinička je slika nespecifična i nalik je sepsi, a može nastupiti akutno zatajenje bubrega. Zatajenje bubrega može biti oligurično, posebice ako postoje nakupine gljiva u bubrežnim tubulima, ali može biti i neoligurično. Liječenje treba trajati najmanje nekoliko tjedana nakon sterilizacije urina, a ako postoje solitarni bubrežni apscesi, liječenje se produljuje. Izgleda da lipidni pripravci amfotericina nisu toliko učinkoviti kao klasični amfotericin B jer slabije prodiru u bubrežne tubule.

**Rana novorođenačka sepsa** je definirana vremenom nastupa simptoma i prema različitim autorima različito je i vrijeme pojave simptoma, najčešće u prvih tri do pet dana života. U tom najranijem razdoblju života očekivano je da je sepsa uzrokovana uzročnicima iz spolnog sustava majke. Smatra se da je učestalost rane novorođenačke sepse oko 1,5% za djecu vrlo niske porođajne mase (1). Vjerojatno je učestalost rane novorođenačke sepse i veća ako se pribroje i ona djeca s kliničkom slikom sepse, a bez pozitivnih hemokultura. Rana novorođenačka sepsa u novorođenčadi s porođajnom masom (PM) <1.500 g pojavljuje se u 2%. Većina novorođenčadi PM-a <1.500 g ima jednu epizodu sepse za vrijeme liječenja, ali petina ima dvije epizode sepse, dok 6% ima tri epizode.

**Kasna je novorođenačka sepsa**, neovisno o uzročniku, više je od 10 puta češća nego rana novorođenačka sepsa u novorođenčadi PM-a <1.500 g, s učestalošću od 21% do čak 32% djece, uz velike varijacije između bolnica (1). Mogu se naći i podatci o bitno manjoj učestalosti kasne invazivne gljivične infekcije kod djece vrlo male porođajne

težine (engl. *Very Low Birth Weight* - VLBW) s učestalošću od 1-2-%. Jedno istraživanje u petogodišnjem razdoblju (4.516 bolesnika) u jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi utvrdilo je 58 bolesnika s gljivičnom sepsom, učestalost od 1,28% (1).

Najčešći je uzročnik gljivične sepse u novorođenčadi *Candida albicans* pa i u one s PM-om <1.500 g. Posljednjih je godina uočen porast učestalosti drugih vrsta kandida, kao *C. parapsilosis, C. glabrata* i *C. tropicalis*.

Od uzročnika gljivične sepse, osim kandide, valja istaknuti aspergilus. Infekcije aspergilusom su rijetke, ali uzrokuju veću smrtnost. *Aspergillus* se najčešće prenosi zrakom pa je ulazno mjesto u pravilu dišni sustav, ali to mogu biti i centralni venski kateter i koža. Budući da spore aspergilusa slabo rastu u hemokulturi, izolacija aspergilusom iz drugih izvora može biti od velike važnosti. Do nedavno su infekcije aspergilusom liječene amfotericinom, ali se veći uspjeh može očekivati primjenom vorikonazola, mikofungina i kaspofungina. Zbog načina širenja zrakom, nužno je pri umjetnoj ventilaciji upotrijebiti visoko učinkovito hvatanje čestica filtrima za prevenciju infekcije aspergilusom.

Najrjeđe se kao uzročnici gljivičnih infekcija novorođenčadi spominju *Zygomycetes* i *Malassezia*. Ova posljednja se povezuje s primjenom lipidnih infuzija.

Glavni čimbenik rizika za kasnu gljivičnu sepsu novorođenčadi je kratka dob trudnoće, pri čemu je učestalost veća što je kraća dob trudnoće. Učestalost, također, raste u djece niže porođajne mase, uz niži Apgar-broj, uz primjenu antibiotika širokog spektra, uz odgođeno uvođenje enteralnog hranjenja, uz primjenu mehaničke ventilacije, središnjih venskih katetera, uz parenteralnu prehranu i primjenu H2 inhibitora i kortikosteroida. Učestalost gljivičnih infekcija je također povećana ako su bolesnici prethodno imali bakterijsku sepsu, nekrotizirajući enterokolitis i malformacije probavnog sustava.

Konatalna infekcija kandidom očituje se kliničkom slikom osipa s ljuštenjem kože ili slikom pneumonije (slika 5). Klinička slika gljivične sepse nalik je bakterijskoj i nije specifična. Simptomi mogu biti manje izraženi nego pri bakterijskoj sepsi. Trombocitopenija se nađe češće nego uz bakterijsku sepsu. Ostali znakovi i nalazi su pojava apneja, povećavanje ventilacijskih potreba, hipotonija, letargija, hipotenzija, distenzija abdomena, povećanje ili smanjenje ukupnog broja leukocita, povećan omjer

nezrelih i zrelih neutrofila, hiperglikemija, metabolička acidoza. S obzirom na blagi i podmukli početak gljivične infekcije u novorođenčadi je već pri postavljanju dijagnoze sepse česta diseminacija uz pojavu sekundardnih žarišta infekcije. Meningitis je česta komplikacija gljivične sepse, s učestalošću od 1,6% u sve novorođenčadi PM-a <1,500 g (1). Za dijagnozu gljivičnog meningitisa pri postavljenoj dijagnozi gljivične sepse važno je da se gljive u cerebrospinalnom likvoru mogu izolirati i bez postojanja drugih laboratorijskih nalaza meningitisa. Mogu se pojaviti i kutani apscesi te osteomijelitis, septički artritis i peritonitis. Budući da se u gljivičnoj sepsi novorođenčadi često nađe diseminacija bolesti s pojavom sekundarnih žarišta i to čak u trećine bolesnika, potrebno je sve bolesnike ispitati na pojavnost sekundarnih žarišta (srce, mozak, bubrezi, oko, jetra, slezena, kosti i zglobovi) (1).



Slika 5. Konatalna disemnirana mukokutana kandidoza (1)

Pri sumnji na gljivičnu sepsu valja odrediti kompletnu krvnu sliku, jetrene probe, ureju i kreatinin. Dokaz infekcije je nalaz gljiva u primarno sterilnim uzorcima - u krvi i cerebrospinalnom likvoru. Pri postavljenoj dijagnozi gljivične sepse valja tragati za znakovima diseminacije bolesti – u bubrezima, mozgu, srcu, jetri, oku, koži pa treba napraviti ehokardiografiju, UZV bubrega, mozga, jetre i slezene i neizravnu oftalmoskopiju. Svakako treba učiniti i citološki pregled i kulturu likvora. Dokaz izliječene infekcije je dobro opće stanje i odsutnost kliničkih znakova sepse, odsutnost diseminiranih sekundarnih žarišta i negativne nadzorne kulture na gljive. Pri postavljenoj dijagnozi gljivične sepse valja odmah ukloniti centralni venski kateter.

Smrtnost djece PM-a <1.500 g od gljivične sepse kreće se od 20-32% (1). Smrtnost je veća u djece s PM-om <1.000 g, od 40-50% (1). Ovisno o uzročnicima, smrtnost je najveća uz sepsu uzrokovanu vrstom *Candida albicans*, a nešto je manja ako je sepsa uzrokovana *Candida parapsilosis* ili drugim vrstama kandide. Manja smrtnost bolesnika od kasne gljivične sepse pokušava se pripisati upravo većoj učestalosti *Candida parapsilosis* koja je manje invazivna i manje virulentna od vrste *Candida albicans*.

### 1.4.5. Dijagnostika gljivičnih infekcija

#### 1.4.5.1 Mikrobiološka dijagnostika gljivičnih infekcija

Kao i za bakterijske uzročnike infekcije, tako i za dijagnostiku gljivičnih infekcija najvažnije je uzorak uzeti s aktivnog mjesta infekcije. Uzorke se mora staviti u odgovarajuću posudu, pravilno označiti i transportirati do mikrobiološkog laboratorija. Uzorke treba uzeti prije početka primjene protugljivičnih lijekova.

Za dijagnosticiranje gljivičnih infekcija treba uzeti veću količinu uzorka jer se tako povećava mogućnost dokazivanja gljiva kao mogućeg uzročnika infekcija. Potrebno je uzimati dublje uzorke, a uzimanje uzorka brisom je ograničeno na uzimanje obriska rodnice ili rane. Gljive su osjetljive na prekomjernu toplinu i hladnoću te se uzorak može čuvati samo dva sata na sobnoj temperaturi do slanja u laboratorij. Iznimka je likvor koji se može čuvati do slanja na temperaturi do 30 ºC.

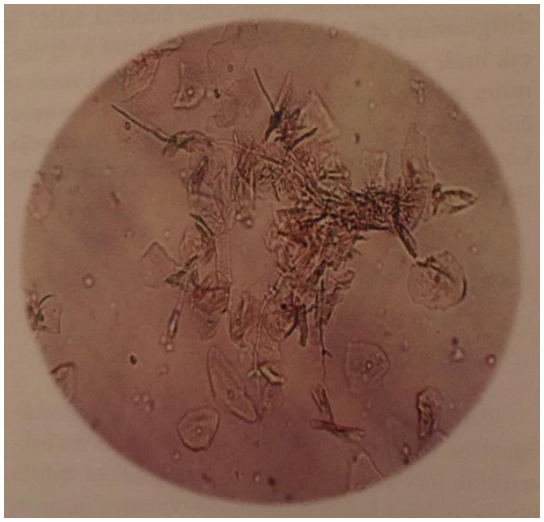
U mikrobiološkoj dijagnostici gljivičnih infekcija primjenjuju se izravna mikroskopija, kultivacija, dokazivanje prisutnosti gljivičnih antigena u uzorku, molekularne metode, te serološke metode.

*Candida* spp. se rutinski u obrisku rodnice identificira do razine *Candida albican/Candida nonalbican*s, a potrebu za identifikacijom do razine vrste i ispitivanje osjetljivosti na antimikotike potrebno je procijeniti za pojedinačne pacijente u dogovoru s kliničarem.

##### 1.4.5.1.1 Izravna mikroskopija

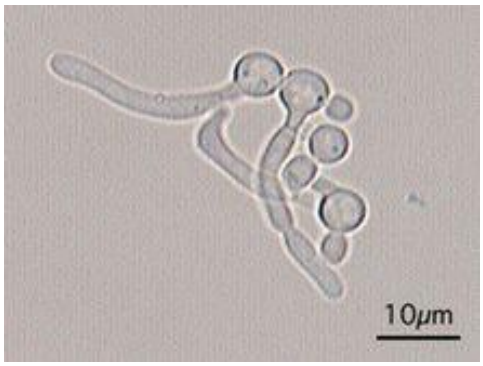
Gljivični elementi u uzorku mogu se uočiti mikroskopiranjem nativnih ili obojenih preparata.

- Nativni preparat se radi na predmetnici dodatkom sterilne fiziološke otopine, bez dodatka boja. Takav preparat se može raditi s dodatkom 10%-tne kalijeve lužine ili s pomoću tuša. U preparatu se traže gljivični elementi (slika 6)



Slika 6. Blastokonidije i pseudohife kvasaca *Candida albicans* u nativnom preparatu obriska rodnice (1)

- Test germinacije koristi se za razlikovanje *C. albicans* od C. *nonalbicans*. Ukoliko nakon inkubacije kolonija u serumu, u nativnom preparatu vidimo pseudohife, to ukazuje na *C. albicans* (slika 7)

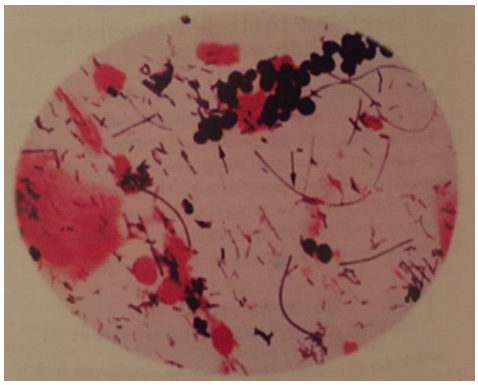



Slika 7. Germinacija *C. albicans*

(https://www.researchgate.net/figure/Candida-albicans)

- Od boja se najčešće rabi metilensko modrilo, *Gram* ili *cotton blue*. Na taj se način u razmazu uzorka mogu vidjeti tipični gljivični građevni elementi: blastokonidije,

pseudohife ili fragmenti hifa. Najčešće se viđaju blastokonidije kvasca *Candida albicans.* Gljive se po Gramu oboje gram pozitivno (slika 8).



Slika 8. Blastokonidije i hife *Candida* spp. u sekretu rodnice (bojeno po Gramu) (1)

### 1.4.5.1.2. Izolacija gljiva

Izolacija gljiva je metoda koja se najčešće primjenjuje u dijagnostici gljivičnih infekcija. Za izolaciju gljiva postoje brojne podloge, od kojih se najčešće primjenjuje bujon i Sabouraud agar (slika 9). Sabouraud agar podloga sadržava brojne antibiotike te ima pH niži od 6 što inhibira rast bakterija. Uzorci krvi pri sumnji na fungemiju inokuliraju se u standardne podloge koje se rabe za izolaciju aerobnih bakterija. Podloge za izolaciju gljiva inkubiraju se u aerobnim uvjetima. Ako je nasijan primarno sterilan uzorak, inkubira se na temperaturi 35-37 ºC, a primarno nesterilni uzorci na temperaturi 25-35 ºC.



Slika 9. Kultura *Candida albicans* na podlozi sa Sabouraud-agara

(http://int.search.myway.com/search/AJimage)

#### 1.4.5.1.3 Dokazivanje gljivičnih antigena u uzorku

Dokazivanje gljivičnih antigena u uzorku važno je osobito u dijagnostici invazivnih mikoza. Gljivični antigeni koji se mogu izravno dokazivati u uzorcima su dijelovi gljivične stanice, produkti metabolizma gljivične stanice ili izvanstanični produkti. Tako se metodom lateks aglutinacije u likvoru i drugim tjelesnim tekućinama bolesnika može dokazati prisutnost glukuronoksilomanana koji je antigen polisaharidne kapsule kvasca *Cryptococcus neoformans*.

#### 1.4.5.1.4 Molekularne metode

Molekularne metode za dokazivanje gljivičnih infekcija najčešće se primjenjuju za dokazivanje invazivnih mikoza u imunokoprimitiranih bolesnika. Principi i izvođenje ovih metoda su vrlo slični molekularnim metodama koje se primjenjuju u bakteriološkoj dijagnostici. Riječ je o primjeni metode lančane reakcije polimerazom (eng. *Polymerase Chain Reaction* - PCR), te metode hibridizacije. Danas su dostupni i komercijalni testovi za detekciju i identifikaciju gljiva koje najčešće uzrokuju invazivne mikoze u imunokompromitiranih osoba.

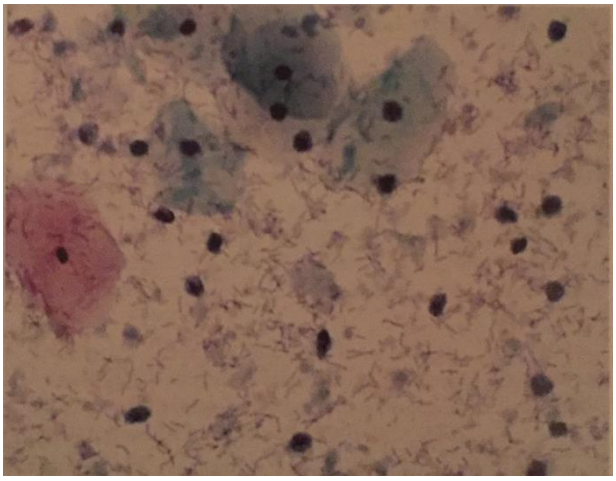
#### 1.4.5.1.5 Serološka dijagnostika

Serološka dijagnostika gljivičnih infekcija je dokazivanje protutijela na gljivične antigene u serumu bolesnika. Primjenjuju se obično za dijagnostiku sustavnih mikoza koje uzrokuju dimorfne gljive ili *Candida* spp. Stvaranje protutijela za gljivične antigene događa se onda kad gljivični antigeni prodiru u cirkulaciju čovjeka. Serološke se metode ne mogu primjenjivati za dijagnostiku lokalizirane infekcije kao što je kandidoza rodnice, kad infekcija ostaje lokalizirana površinski na epitelu rodnice. Od metoda za dokazivanje protutijela na antigene *Candida* spp., primjenjuje se test neizravne hemaglutinacije, neizravni test fluorescentnih protutijela te test protusmjerne imunoelektroforeze. Rezultat se prikazuje kao titar protutijela u serumu bolesnika.

### 1.4.5.2 Citološka dijagnostika gljivičnih infekcija

Citološka analiza cerviko-vaginalnih razmaza obojenih po Papanicolaouu bazira se na detekciji intraepitelnih i početnih invazivnih lezija materničnoga vrata i citološkoj klasifikaciji mikrooorganizama (bakterija, gljiva, parazita i virusa) od kojih se većina prenosi spolnim putem.

*Bacillus vaginalis*, aerobni gram- pozitivni štapić, normalni je stanovnik sluznice donjih dijelova spolnog sustava. Citolizom deskvamiranih pločastih stanica fermentira glikogen i potiče stvaranje mliječne kiseline koja održava fiziološki niski pH na sluznici rodnice, čime se sprječava umnažanje patoloških mikroorganizama. U razmazima obojenim po Papanicolaouu nađe se u obliku tankih bazofilnih štapića različite dužine raspoređenih po površini stanica i u podlozi razmaza. Kod dominacije intermedijarnih stanica citološku sliku karakteriziraju znakovi osobito intenzivne citolize – gole jezgre i izgrižene, raspale citoplazme (slika 10).



Slika 10. *Bacillus vaginalis*. Citoliza intermedijarnih pločastih stanica (raspale citoplazme i gole jezgre) (1)

Kad je normalna *Bacillus vaginalis* flora potisnuta ili potpuno nestala, a u razmazu dominira heterogena skupina kokoidnih i/ili štapićastih bakterija, citološki se govori o miješanoj flori, koja se može konačno odrediti tek primjenom specifičnih mikrobioloških testova.

#### 1.4.5.2.1 Gljive

U cerviko-vaginalnim razmazima obojenim po Papanicolaouu nalaz blastokonidija, pseudomicelija ili micelija dovoljan je da se postavi sumnja na gljivičnu infekciju. No, točna identifikacija gljiva nije moguća samo na osnovi morfološke pretrage, već je za nju potrebna kultura ili neka druga specifična pretraga.

*Candida albicans*, koja se izolira u više od 80% mikotičnih vulvovaginitisa, u razmazima se nađe u dva oblika. Prvi su blastokonidije, koje se vide kao vrlo mali okrugli ili ovalni, crvenkasto-smeđe obojeni organizmi, često sa naznačenim pupanjem, dok kapsula nije uočljiva. Taj oblik obično označuje asimptomatsku kolonizaciju vagine i odgovoran je za prijenos ili širenje organizma. Drugi oblik su pseudomiceliji, koji se vide kao tanke niti građene od izduženih, bambusu sličnih spora, također obojenih crvenkasto smeđe. To ukazuje na invazivni oblik vulvovaginitisa.

*Candida glabrata*, koja uzrokuje manje od 10% mikotičnih vulvovaginatisa, ima u razmazima slične opće morfološke osobine, s tim da je u spora izraženije pupanje, miceliji su u obliku dugih razgranatih niti neprekinute vanjske stjenke. U većini slučajeva, osim nalaza gljiva, u razmazima nema znatnijih promjena, broj polimorfonuklearnih granulocita nije povećan. Ako su prisutni polimorfonukleari, onda je riječ o miješanoj infekciji. Citološka dijagnoza nije dovoljno osjetljiva za detekciju vaginalne kandidoze, ali je vrlo specifična. U tekućim citološkim uzorcima osjetljivost je viša nego u konvencionalnim razmazima.

### 1.4.6. Liječenje infekcija uzrokovanih kandidom

Antimikotično liječenje određuje se prema osnovnoj podjeli mikotičnog vaginitisa na nekomplcirani i komplicirani oblik bolesti te na najteži oblik kompliciranog VVC-a – rekurentni VVC (RVVC). Približno 90% bolesnica ima nekomplicirani dok 10% ima komplicirani oblik.

Asimptomatska kolonizacija nije indikacija za liječenje. Spolne partnere nije potrebno liječiti ako nemaju kliničku sliku kandidoze, dok je liječenje u rekurirajućeg oblika sporno.

Razlike u učinkovitosti između oralnih i lokanih lijekova nema pa se pri izboru lijeka u obzir uzima cijena, moguće nuspojave i sklonosti bolesnica. Nuspojave su blage i rijetke. Najčešće nuspojave lokalnog liječenja su lokalna iritacija i pečenje, a peroralnog su probavne tegobe, osip, glavobolja i prolazno povećanje jetrenih enzima. Žene češće preferiraju liječenje *per os* (1).

Optimalno liječenje nekompliciranih infekcija provodi se jednokratnom primjenom oralnog flukonazola u dozi od 150 mg te je taj oblik liječenja jednako učinkovit, a jeftiniji od lokalnog.

Teški vulvovaginitis s jako izraženim simptomima loše reagira na kratkotrajne lokalne ili oralne protokole liječenja. Ako se izabere lokalni pripravak potrebno je produljiti liječenje na 7-14 dana dok se kod uzimanja oralnih pripravaka uzimaju dvije doze oralnog flukonazola po 150 mg u razmaku od 72 sata.

VVC ne utječe na ishod trudnoće, ali se u trudnoći provodi lokalno liječenje imidazolskim pripravcima 7 dana, a u slučaju liječenja nistatinom 7-14 dana. Odgovor na liječenje je sporiji, a česta je i rekurencija. Liječenje rekurentne infekcije sastoji se od medikamentnog liječenja te uklanjanja ili smanjivanja predisponirajućih čimbenika.

# 2. CILJ RADA

Rad je izrađen u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u Laboratoriju za dijagnostiku infekcija spolnog sustava.

Cilj ovog rada bio je:

1. Prikazati značajke, učestalost, kliničku sliku, mikrobiološke pretrage i liječenje infekcija koje u žena i novorođenčadi može uzrokovati *Candida* te ukazati na moguće načine prevencije i zadaće primalje u sprječavanju prijenosa s rodilje na novorođenče.
2. Retrospektivnom analizom podataka Laboratorija za dijagnostiku infekcija spolnog sustava procijeniti učestalost infekcija uzrokovanim gljivom *Candida* u ženskom spolnom sustavu trudnica i žena koje nisu trudne u SDŽ, te procijeniti učestalost vrste *C. albicans* u odnosu na *C. nonalbicans*.

# 3. MATERIJALI I METODE

Izvori podataka su rezultati rutinskog rada Laboratorija za dijagnostiku infekcija spolnog sustava u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije.

Tijekom 2017. godine u laboratoriju je rutinskom obradom uzeto 11.237 briseva iz ženskog spolnog sustava (cerviks, rodnica). Uzorci su uzeti u ginekološkim ordinacijama, te su potom u transportnom brisu zaprimljeni u NZJZ.

Za dijagnostiku gljivičnih infekcija najvažnije je uzorak uzeti s aktivnog mjesta infekcije te uzeti veću količinu uzorka jer se tako povećava mogućnost dokazivanja gljiva kao mogućeg uzročnika infekcija.

U mikrobiološkoj dijagnostici gljivičnih infekcija primjenjuju se izravna mikroskopija, kultivacija, dokazivanje prisutnosti gljivičnih antigena u uzorku, izravne molekularne te serološke metode.

Uzorak se, po zaprimanju u laboratorij, nasijava na hranilište Sabouraud agar. Nakon inkubacije dolazi do porasta kolonija. Od sumnjivih kolonija radi se preparat i po potrebi dodatni testovi.

Nativni preparat radi se dodatkom sterilne fiziološke otopine, bez dodatka boja. Takav preparat se može raditi s dodatkom 10%-tne kalijeve lužine ili s pomoću tuša. U preparatu se vide blastokonidije. Za razlikovanje vrste *C.albicans* od *Candida nonalbicans* radi se test germinacije, na osnovu kojeg se izdaje rezultat pretrage.

# 4. REZULTATI

Od ukupnog broja 11.237 testiranih uzoraka, 761 (6,77%) je bilo pozitivno na gljive roda *Candida* (Tablica 1).

**Tablica 1.** Pozitivni uzorci na gljivu *Candida* od ukupnog broja uzoraka iz ženskog spolnog sustava testiranih 2017. god. u NZJZ SDŽ.

| 2017. - *Candida* | **poz** | **neg** | **Ukupno** |
|---|---|---|---|
| **žene koje nisu trudne** | 594 (6,35%) | 8751 | 9.345 |
| **trudnice** | 167 (8,83%) | 1725 | 1.892 |
| **sve** | 761 (6,77%) | 10.476 | 11.237 |

$p<0,05$

Testirano je ukupno 9.345 žena koje nisu bile trudne od kojih je 594 (6,35%) bilo pozitivno na gljivu *Candida*. Od 1.892 testirane trudnice, njih 167 (8,83%) bilo je pozitivno. To je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p<0,05$) (Tablica 1).

**Tablica 2**. Raspodjela pozitivnih uzoraka – *C. albicans* i *C. nonalbicans*

| 2017. - *Candida* | ***C. albicans*** | ***C. nonalbicans*** | **ukupno** |
|---|---|---|---|
| **žene koje nisu trudne** | 250 | 341 | 594 |
| **trudnice** | 68 | 99 | 167 |
| **sve** | 318 | 443 | 761 |

$p>0,05$

Od 761 pozitivna izolata, njih 318 (41,8%) bilo je *Candida albicans*, dok su ostala 443 (58,2%) pripadala u skupinu *Candida nonalbicans* (Tablica 2).

Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti izolacije vrsta *C. albicans* i *C. nonalbicans* u skupini žena koje nisu trudne i trudnica ($p>0,05$).

# 5. RASPRAVA

Bakterijska vaginoza je najčešća infekcija ženskog spolnog sustava. Definira se kao stanje u kojem dolazi do narušavanja ravnoteže vaginalne flore. Vulvovaginalna kandidoza je druga po učestalosti, posebice u trudnica i dijabetičarki, a uzrokuje je u više od 80% slučajeva infekcija gljivom *Candida albicans*.

U rezultatima ovoga rada obrađeni su podatci o učestalosti izolacije gljive roda *Candida* u rutinskom radu Laboratorija za dijagnostiku infekcija spolnoga sustava NZJZ-a. Uzorci su obrisci uzeti u ginekološkim ordinacijama, a žene su obrađene zbog različitih razloga (neke imaju simptome, neke su u obradi steriliteta, preoperativnoj obradi ili su obrađene u sklopu redovnog sistematskog pregleda). Od ukupnog broja 11.237 testiranih uzoraka, bilo je 761 (6,77%) pozitivno na kandidu. U takvoj populaciji žena utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti izolacije gljive *Candida* u žena koje nisu bile trudne i trudnica ($p<0,05$). Testirano je ukupno 9.345 žena koje nisu bile trudne od kojih je 594 (6,35%) bilo pozitivno na gljivu *Candida*, dok je od 1.892 testirane trudnice, njih 167 (8,83%) bilo pozitivno.

Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti izolacije vrsta *C. albicans* i *C. nonalbicans* u skupini žena koje nisu bile trudne i trudnica ($p>0,05$). Od 761 pozitivna izolata, njih 318 (41,8%) bilo je *Candida albicans*, dok su ostala 443 (58,2%) pripadala u skupinu *Candida nonalbicans*.

Jednogodišnje istraživanje Kaliterna i suradnika na području Splitsko-dalmatinske županije, usporedilo je 3 skupine žena čiji su uzorci uzeti pri redovnom sistematskom pregledu (7). U istraživanju su sudjelovale 102 mlade zdrave žene i 95 trudnica - uzorci su uzeti u prvom i zadnjem tromjesečju trudnoće. Cilj je bio razlikovati koliko žena u redovnom sistematskom pregledu ima infekciju (izolat + simptome + upalne stanice), a koliko je samo kolonizirano (izolat, a bez simptoma i bez upalnih stanica u uzorku). U obje grupe pronađen je sličan postotak mikrobioloških izolata, dok je broj upalnih stanica bio značajno viši kod žena koje nisu bile trudne. Pozitivni mikrobiološki izolati su bili mnogo češće praćeni s upalnim stanicama i kliničkom slikom kod žena koje nisu bile trudne za razliku od trudnih žena. Takav rezultat moguć je zbog bolje kontrole u trudnoći, a i zbog činjenice da trudne žene obično imaju samo jednog partnera. U ovom istraživanju najučestaliji patogeni su bili *Streptococcus agalactiae, Escherichia coli* i *Candida* u sve

3 skupine žena. Kod mladih zdravih žena u redovnom sistematskom pregledu *Candida* je pronađena u 16.6% slučajeva što je značajno više nego što smo mi utvrdili u sadašnjem radu. To se može protumačiti razlikom u testiranoj populaciji (sistematski pregled za razliku od rezultata rutinskog rada u sadašnjem istraživanju). Ista situacija je i kod trudnica. U sadašnjem istraživanju trudnica u rutinskom radu laboratorija (koje su testirane iz različitih razloga), bilo je 167 (8,83%) pozitivnih na kandidu. U ranijem istraživanju kod trudnica u redovnom praćenju trudnoće, učestalost izolacije gljive *Candida* u prvom timestru je bila 15,4%, a u trećem tromjesečju od svih mikroorganizama *Candida* je bila najčešće izolirana u čak 32% žena (7). Ovi podatci su sukladni podatcima u radu Zisova i suradnika gdje je utvrđena učestalost izolacije gljive *Candida* u zadnjem tromjesečju trudnoće od 28,8% (8).

Ne postoje podatci za našu županiju o infekcijama novorođenčadi uzrokovanim kandidom, a koje su povezane s vaginalnom infekcijom majke.

Stoga smo usporedili dva istraživanja u kojima se obrađuje mogućnost prijelaza kandide s trudnice na plod. U istraživanju Zisova i suradnika cilj je bio utvrditi incidenciju vuvlovaginalne kandidoze u trudnih žena i njen utjecaj na novorođenčad. Vaginalni uzorci od 80 zdravih trudnih žena za koje se sumnjalo da su pozitivne na kandidu uzeti su 48 sati prije porođaja. Uzorci njihove djece za koje se smatralo da će biti kolonizirana kandidom uzeti su od 48 do 72 sata nakon poroda. Od testiranih trudnih žena 23 (28,8%) su bile pozitivne na gljive roda *Candida*, dok su pozitivni uzorci na kolonizaciju kandidom novorođenčadi pronađeni u 18 ispitanika (4.62%) od 81 (1 par blizanaca). *Candida albicans* je bila najdominantnija vrsta i kod trudnih žena i kod novorođenčadi (8). U drugom istraživanju Al-Russan i suradnika, iz 2016. godine, prevalencija oralne i vaginalne kandidoze kod trudnica bila je 49% odnosno 40%. Od 100 novorođenčadi oralnu kandidozu imalo je 7% a ona je izolirana kod 5 od 50 (10%) novorođenčadi rođenih vaginalno te kod 2 od 50 (4%) djece rođenih carskim rezom (9). To nam ukazuje na mogućnost prijenosa kandide na novorođenče u slučaju da trudnica ima vulvovaginalnu kandidozu i rađa vaginalno.

Gore navedena istraživanja upućuju nas da treba misliti na mogućnost prijenosa gljive *Candida* na novorođenčad od majki koje imaju vulvovaginalnu kandidozu, bilo da se radi o infekciji ili samo kolonizaciji.

# 6. ZAKLJUČAK

Prema rezultatima ovoga rada može se zaključiti:

- Prisutnost gljive roda *Candida* u ljudskome organizmu je fiziološka, normalna.

- U određenim situacijama kandida može promijeniti kvalitetu života žene zbog neugodnog iscjetka.

- Kod trudnica se kandida može prenijeti na novorođenče i uzrokovati poteškoće.

- Primalja može voditi računa o sprječavanju prijenosa kandide s trudnice na dijete.

- U rezultatima ovoga rada utvrđeno je da infekcija gljivom *Candida* nije česta u obriscima spolnog sustava žena koji su testirani u rutinskom radu Laboratorija za dijagnostiku infekcija spolnog sustava, ali ipak treba misliti na mogućnost prijenosa gljive *Candida* na novorođenčad od majki koje imaju vulvovaginalnu kandidozu, bilo da se radi o infekciji ili samo kolonizaciji.

# 7. LITERATURA


(1) Karelović D. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada, Zagreb. 2012.

(2) Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett, CM., Knight, R., Gordon, JI. The human microbiome project. Nature 2007; 449: 804–810.

(3) Baršić B, Krajinović V. Invazivna kandidoza, Medix., 2004.

(4) Karelović D, Karelović L, Zekan J. Vulvovaginalna kandidoza u: Karelović D i suradnici. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicus. 2012.

(5) Phillips, JR., Karlowicz, MG., Prevalence of Candida species in hospital – acquired urinary tract infection in a neonatal intensive care unit., Pediatr Infect Dis J 1997; 16:190-4.

(6) Tonkić M, Sušić E, Goić-Barišić I, Kaliterna V, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija mokraćnog i spolnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatskog društvo za kliničku mikrobiologiiju; 2017.

(7) Kaliterna V, Kučišec – Tepeš N, Pejković L. i suradnici. Characteristics of microbiologic profile in cervical samples of pregnant women and nonpregnant healthy young women. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infection, Prag 2004. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (suppl. 3):471.

(8) Zisova LG, Chokoeva AA, Amaliev GI i suradnici. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnant Women and its Importance for Candida Colonization of Newborns. Folia Med (Plovdiv). 2016;58(2):108-14.

(9) Al-Rusan RM, Darwazeh AM, Lataifeh IM. The relationship of Candida colonization of the oral and vaginal mucosae of mothers and oral mucosae of their newborns at birth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017;123(4):459-463.

# 8. POPIS SLIKA I TABLICA

Slika 1. Kultivabilni mikroorganizmi koji se najčešće nalaze u ženskom spolnom sustavu

Slika 2. Vulva s bjelkastim sekretom

Slika 3. Klasifikacija vulvovaginalne kandidoze

Slika 4. Kandidoza usne šupljine (soor) u novorođenčeta

Slika 5. Konatalna disemnirana mukokutana kandidoza

Slika 6. Blastokonidije i pseudohife kvsaca *Candida albicans* u nativnom preparatu obriska rodnice

Slika 7. Test germinacija *C albicans*

Slika 8. Blastokonidije i hife *Candida* spp. u sekretu rodnice (bojeno po Gramu)

Slika 9. Kultura *Candida albicans* na podlozi sa Sabouraud-agara

Slika 10. *Bacillus vaginalis*. Citoliza intermedijarnih pločastih stanica (raspale citoplazme i gole jezgre)

Tablica 1. Pozitivni uzorci na gljivu *Candida* od ukupnog broja uzoraka iz ženskog spolnog sustava testiranih 2017. god. u NZJZ SDŽ

Tablica 2. Raspodjela pozitivnih uzoraka – *C.albicans* i *C.nonalbicans*

# 9. SAŽETAK

*Candida* je dio normalne flore, može kolonizirati kožu, površinu sluznica te adherirati na površinu stranog tijela. Vrste koje najčešće uzrokuju bolesti su: *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida guilliermondi* i *Candida lusitaniae*.

Gljive (*Candida*) najčešće uzrokuju kožne i sluznične infekcije. *Candida* u žena može uzrokovati vulvovaginalnu infekciju praćenu obilnim bijelim iscjetkom te neugodne smetnje, a također se može prenijeti na novorođenče pri porodu. U novorođenčadi je čest nalaz oralne kadidoze s bjelkastim naslagama u ustima koje nisu praćene znakovima sustavne infekcije.

U ovom radu utvrđeno je da je 761 (6.77%) žena bilo pozitivno na gljivu *Candida* od 11.237 testiranih u rutinskom radu Laboratorija za dijagnostiku infekcija spolnog sustava NZJZ-a. Statistički značajno češće je kandida izolirana u trudnica ($p<0,05$). Testirano je ukupno 9.345 žena koje nisu bile trudne od kojih je 594 (6,35%) bilo pozitivno na gljivu *Candida*. Od 1.892 testirane trudnice, njih 167 (8,83%) bilo je pozitivno. Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti izolacije vrsta *C.albicans* i *C.nonalbicans* u skupini žena koje nisu bile trudne i trudnica ($p>0,05$). Od 761 pozitivna izolata, njih 318 (41,8%) bilo je *Candida albicans*, dok su ostatala 443 (58,2%) pripadala u skupinu *Candida nonalbicans*.

U rezultatima ovoga rada utvrđeno je da infekcija gljivom *Candida* nije česta u obriscima spolnog sustava žena koji su testirani u rutinskom radu Laboratorija za dijagnostiku infekcija spolnog sustava, ali ipak treba misliti na mogućnost prijenosa gljive *Candida* na novorođenčad od majki koje imaju vulvovaginalnu kandidozu, bilo da se radi o infekciji ili samo kolonizaciji.

Ključne riječi: *Candida*, vulvovaginalna gljivična infekcija, gljivične infekcije novorođenčadi

## 10.SUMMARY

*Candida* is part of a normal flora, it can colonize the skin, mucous membranes and attach to the surface of a foreign body. The most common species that cause diseases are: *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida guilliermondi and Candida lusitaniae*.

Fungi (*Candida*) most commonly cause skin and mucous infections. In women, *Candida* can cause vulvovaginal infection followed by abundant white discharge and unpleasant disturbances. It can also be transmitted to a newborn at birth. In newborns, a common clinical finding is oral candidiasis with white secretion in the mouth tahat is not followed by signs of systemic infection.

In the present study, it was found that 761 (6.77%) women were positive for *Candida* of total 11.237 tested in the routine work of the Laboratory for diagnosis of STIs of Public Health Institute. *Candida* was statistically more frequent isolated in pregnant women ($p < 0.05$). 9345 non pregnant women were tested, and 594 (6.35%) of them were positive for *Candida*. Of total 1.892 tested pregnant women, 167 (8.83%) were positive. There was no statistically significant difference in the incidence of isolation of *C.albicans* and *C.nonalbicans* between groups (women who were not pregnant and pregnant women) ($p > 0.05$). From the 761 positive isolates, 318 (41.8%) were species *Candida albicans*, while 443 (58.2%) were *Candida nonalbicans*.

In the present study, it is shown that *Candida* infection in female genital tract is rare, participants were tested in routine work in a laboratory for STI diagnosis, but we need to think on possibility of transferring fungi *Candida* on newborns from mothers who have vulvovaginal candidiasis, whether infection or colonization.

Keywords: *Candida*, vulvovaginal fungal infection, fungal infections of newborns

# 11. ŽIVOTOPIS

**OSOBNI PODACI :**

IME I PREZIME: Tomislava Dučić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 12.02.1997., Split

PREBIVALIŠTE: Rimski put 32A, 21220 Trogir

TELEFON: 095 505 2089

E-MAIL: tomislava.ducic@gmail.com

**OBRAZOVANJE**:

2011. završila osnovnoškolsko obrazovanje

2015. maturirala u Srednjoj školi "Braća Radić" u Kaštel Štafiliću; smjer veterinarski tehničar

2015. upisala studij u Splitu, na Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija - Primaljstvo

**JEZICI:**

Engleski jezik u govoru i pismu – razumijevanje

Španjolski jezik u govoru i pismu – A1 razina, Katedra – škola stranih jezika, Gradska 35, 21220 Trogir

**RAČUNALNE VJEŠTINE:**

Aktivno korištenje računala u Windows okruženju, poznavanje Microsoft office paketa (Word, Excel, Power Point), služenje internetom