Klinički i laboratorijski biljezi rizika za nastanak invazivne kandidemije u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja

Matić, Toni

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:157103

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Toni Matić

Klinički i laboratorijski biljezi rizika za nastanak invazivne kandidemije u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Toni Matić

Klinički i laboratorijski biljezi rizika za nastanak invazivne kandidemije u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Autor doktorskog rada je Toni Matić, dr.med., specijalist pedijatar, subspecijalist intenzivne medicine i subspecijalist pedijatrijske hematologije i onkologije na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i asistent Katedre za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor doktorskog rada je doc.dr.sc. Sanja Pleško, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Doktorski rad izrađen je u Odjelu za intenzivno liječenje djece Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Sanji Pleško, svom mentoru na edukaciji, neisrcpnoj podršci i velikoj pomoći u izradi ovoga rada.

Zahvaljujem se svom učitelju i mentoru iz pedijatrijske intenzivne medicine prim.dr. Milivoju Novaku, na motivaciji i podršci tijekom edukacije iz intenzivne medicine i prilikom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem se dr. Duji Braovcu, dr. Maji Vinković, dr. Ani Mariji Čičak i doc.dr.sc. Milanu Miloševiću na velikoj pomoći u prikupljanju i obradi podataka za ovaj rad.

Zahvaljujem se na podršci svim članovima tima Odjela za intenzivno liječenje djece Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb.

Zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi, strpljenju i podršci.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA
1. UVOD 1
1.1. Uzročnici kandidemija 1
1.1.1. Identifikacija *Candide* spp. 2
1.1.2 Ispitivanje osjetljivosti izolata *Candide* spp na antifungalne lijekove 3
1.2. Invazivne gljivične infekcije i kandidemija u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja 4
1.3 Klinički i laboratorijski rizični faktori za kandidemiju kod djece 8
1.3.1 Dosadašnji razvoj prediktivnih modela i sustava bodovanja za razvoj kandidemije kod djece u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja 10
2. HIPOTEZA 13
3. CILJEVI 14
4. ISPITANICI I METODE 15
4.1. Ispitanici 15
4.2. Metode 16
4.2.1. Mikrobiološke metode 16
4.2.2. Prikupljanje podataka 19
4.2.3. Statističke metode 20
5. REZULTATI 21
5.1. Vrste gljivičnih izolata izoliranih s hemokultura 21
5.2. Epidemiološki podaci 23
5.3. Rizični faktori 23
5.4 Razlozi prijema u PJIL i dijagnoze 28
5.5. Klinička slika 30
5.6. Antifungalna terapija 30
6. RASPRAVA 31
6.1. Vrste izolata kandida izolirane iz hemokultura 31
6.2. Mortalitet 32
6.3. Prediktivni model i rizični faktori za kandidemiju 33
6.3.1. Primjena dopamina 35

6.3.2. Primjena gastroprotektivne terapije 35
6.3.3. Monociti 36
6.3.4. Kolonizacija kandidom 36
6.3.5. RACHS-1 klasifikacija 37
6.3.6. Centralni venski kateter 38
6.4. Potencijalne intervencije u svrhu smanjenja učestalosti kandidemije u PJIL-u 40
6.5. Antimikrobna terapija 41
6.6. Klinička slika 42
6.7. Ograničenja studije 42
7. ZAKLJUČCI 43
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU 45
9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU 46
10. POPIS LITERATURE 47
11. BIOGRAFIJA 61

POPIS KRATICA

AUC - površina ispod krivulje - engl. area under curve

CI – interval pouzdanosti - engl. confidence interval

CLSI - engl. Clinical and Laboratory Standards Institute

CRBSI - sepsa povezana s kateterom - engl. catheter related bloodstream infection

CRP - C-reaktivni protein

CVK - centralni venski kateter

ECMO - ekstrakorporalna membranska oksigenacija - engl. extracorporeal membrane oxygenation

EORTC/MSG - engl. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

EUCAST – engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FISH - fluorescentna in situ hibridizacija

IGI -invazivne gljivične infekcije

MALDI-TOF - engl. matrix-assisted laser desorption ionization - time of flight

MIK - minimalna inhibitorna koncentracija

OR - omjer vjerojatnosti - engl. odds ratio

PJIL - pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja

PNA FISH - engl. peptide nucleic acid fluorescent in situ hibridisation

PRISM - pedijatrijski bodovni kriterij za rizik mortaliteta - engl. Pediatric Risk of Mortality Score

RACHS - rizik operacije kongenitalnih srčanih grešaka - engl. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery

ROC - krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti -engl. receiver operating characteristic curve

rRNA - ribosomalna ribonukleinska kiselina (engl. ribosomal ribonucleic acid)

UK - urinarni kateter

1. UVOD

1.1. Uzročnici kandidemija

Pripadnici roda *Candida* su jednostanični gljivični mikroorganizmi koji mogu biti dio mikrobiote na koži i sluznicama, no mogu također izazvati bolest u bolesnika s predispozicijom. Ima više od 150 vrsta kandida, a kao uzročnici bolesti najčešće se spominju *C. albicans, C. dubliniensis, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. lusitaniae, C. rugosa, C. guilliermondii,* a u zadnje vrijeme i *C. auris* koja predstavlja poseban problem zbog visoke rezistencije i izuzetno lakog širenja zbog čega predstavlja i veliki problem kao uzročnik bolesti povezanih s bolničkom skrbi (1).

Otprilike do 2000. godine *C. albicans* je po učestalosti bila dominantna vrsta među uzročnicima kandidemija i invazivnih kandidoza, no tada se počeo događati obrat prema non-*albicans* vrstama što se u literaturi najviše objašnjava češćom primjenom antifungalne profilakse i terapije azolima (2, 3, 4, 5, 6). Takav obrat predstavlja poseban problem jer su non-*albicans* kandide često urođeno ili u posljednje vrijeme i stečeno rezistentne na antifungike (7). Isti trend u smislu povišenja prevalencije infekcija krvotoka s non-*albicans* vrstama zamijećen je i na pedijatrijskim odjelima i u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja (PJIL), a među non-*albicans* vrstama se ističe *Candida parapsilosis* (2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Za *Candidu parapsilosis* je poznato da se povezuje s infekcijama povezanima sa zdravstvenom skrbi tj. prijenosom uzročnika putem koloniziranih ruku zdravstvenih djelatnika. Studija iz 2004. godine je proučavala učestalost kolonizacije kandidom na rukama zdravih zdravstvenih radnika, ali i posjetitelja u bolnici (15). Istraživanje je pokazalo visok postotak kolonizacije kvascima (59.3%), a u 51% izolata se radilo o *Candidi parapsilosis.* Sve *C.parapsilosis* su imale sposobnost stvaranja biofilma i proteinaze, što govori da su bile potencijalno virulentne i rezistentne na antifungike. Zaključak je bio da visok postotak zdravih ljudi može biti

koloniziran kandidom s visokim kapacitetom za adheziju na plastične površine, što stvara visoki rizik infekcije za rizične bolesnike.

Candida glabrata je važan klinički patogen u pacijenata nakon postupka transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, a također se relativan udio kandidemija uzrokovanih *C.glabratom* povisuje s dobi pacijenata (6).

1.1.1. Identifikacija *Candide* spp.

Identifikacija kandide do razine vrste je izuzetno značajna jer o tome ovisi i izbor terapije obzirom da su neke vrste urođeno rezistentne ili smanjene osjetljivosti na antifungike. Nakon što su na raspolaganju bile samo klasične metode (morfologija na kukuruznom agaru, biokemijski testovi i izgled na kromogenim pločama), veliko dostignuće bila je pojava prvih automatiziranih sustava koji su na osnovu brojnih biokemijskih karakteristika identificirali kandide, no ipak se nije moglo osloniti samo na njih već su se i dalje radile klasične metode. Dvije su metode koje su danas na raspolaganju bitno unaprijedile dijagnostiku svojom brzinom i izuzetnom točnosti, a to su MALDI-TOF (engl. Matrix-assisted laser desorption ionization - Time of flight) i fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) koja omogućava identifikaciju pet najčešćih vrsta direktno iz bočice pozitivne hemokulture.

MALDI-TOF je metoda koja se bazira na proteomici odnosno na analizi proteina mikroorganizma. Na pločicu od 96 jažica se nanosi mikroorganizam (u slučaju kandide nakon toga 70% formijatna kiselina) i nakon toga matriks koji deionizira proteine, a nakon toga se pločica stavlja u MALDI-TOF u kojem se uz pomoć lasera očitava profil proteina mikroorganizma. On se zatim uspoređuje s profilima spremljenima u bazu i na taj način dolazi se do izuzetno točne identifikacije. Cijeli postupak traje nekoliko minuta što znači da postiže vrlo točnu i brzu identifikaciju, a to je od izuzetnog značajno kao prvi korak u odabiru odgovarajuće terapije, jer tek naknadno slijede rezultati testa osjetljivosti na antifungike (16).

Fluorescentna in situ hibridizacija (PNA FISH - engl. peptide nucleic acid FISH) je metoda koja je omogućila vrlo brzu identifikaciju (direktno iz pozitivne bočice hemokulture) pet najčešćih uzročnika kandidemije - *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata ili C. krusei*. Ova se molekularna metoda bazira na činjenici da bakterije i kvasci proizvode velike količine ribosomalne ribonukleinske kiseline (rRNA - engl. ribosomal ribonucleic acid) koji sadrže genetske sekvence koje su visoko konzervirane i specifične za vrstu. Te praktički nepromjenjive sekvence rRNA idealna su ciljna mjesta za molekularne probe i omogućuju brzu i točnu identifikaciju. Na predmetno stakalce na koje je nanešena i fiksirana pozitivna hemokultura nanose se i hibridiziraju molekularne probe koje su označene florescentnom bojom i vežu se na rRNA regije koje su specifične za vrstu i omogućavaju vizualizaciju cijele stanice kvasca na florescentnom mikroskopu. Tijekom vizualizacije se prema boji identificira 5 najčešćih vrsta uzročnika kandidemija (17).

1.1.2 Ispitivanje osjetljivosti izolata *Candide* spp na antifungalne lijekove

Postoje brojni načini ispitivanja osjetljivosti *Candide* spp na antifungalne lijekove. Nekad se prihvatljivim načinom ispitivanja osjetljivosti smatrala upotreba automatiziranih sustava za ispitivanje osjetljivosti, no brojna su istraživanja pokazala da isti ipak nisu prihvatljivi, jer često daju rezultate koji pokazuju veću osjetljivost kandida na neke antifungike od stvarne osjetljivosti. Zbog kompleksnosti izrade i očitavanja referentne metode nažalost brojni laboratoriji još uvije koriste automatizirane sustave za ispitivanje osjetljivosti izolata kandide na antifungalne lijekove. Referentna metoda za ispitivanje osjetljivosti *Candida* spp na antifungike je mikrodilucija po EUCAST (EUCAST – engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ili CLSI (CLSI – engl. Clinical and Laboratory Standards Institute) smjernicama (18, 19). Prilikom izvođenja ove metode potrebno je učiniti serijska razrjeđenja antifungika u mikrotitarskoj pločici s 96 jažica i zatim nakapati standardizirani

inokulum ispitivane kandide. Mikrotitarska pločica se zatim inkubira kroz 24-48 h na temperaturi od 37ºC i nakon inkubacije se očitava i prema vrijednosti MIK-ova svrstava u antifungike u kategoriju osljetljiv, intermedijaran ili rezistentan.

1.2. Invazivne gljivične infekcije i kandidemija u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja

Invazivne gljivične infekcije (IGI) posljednjih su godina sve veći problem u jedinicama intenzivnog liječenja, kako za odrasle, tako i za kritično bolesnu djecu. Velik napredak medicine u intenzivnoj skrbi, doprinio je poboljšanom preživljenju bolesnika, ali i povećanoj incidenciji infekcija uzrokovanih gljivama. Spektar pedijatrijskih pacijenata koji su skloni invazivnim gljivičnim infekcijama je širok, i uključuje djecu koja primaju kemoterapiju zbog maligniteta, djecu nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ili transplantacije solidnih organa, djecu s imunodeficijencijama, djecu koja primaju imunomodulatornu terapiju zbog autoimune bolesti, ali i novorođenčad i djecu hospitaliziranu u intenzivnoj jedinici (20). Mnogobrojni invazivni postupci, produljena primjena antibiotske terapije, oštećenje prirodnih sluzničkih i epitelnih barijera, samo su neki od čimbenika koji doprinose povišenju incidencije IGI u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja.

Prema revidiranim kriterijima EORTC/MSG grupa (engl. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) iz 2008.g. u kategoriju dokazane invazivne gljivične infekcije pripada i infekcija koja je dokazana pozitivnom hemokulturom (21), te je ona najčešća dokaziva invazivna gljivična infekcija u kliničkoj praksi PJIL-a jer ju je svakako najlakše dokazati i razlikovati od kolonizacije. Kandidemija označava dokazano prisustvo *Candida* spp. u krvotoku tj. infekcija krvotoka. Važno je istaknuti da postoje i invazivne kandidoze bez kandidemije. Ostale invazivne kandidoze se općenito rjeđe javljaju u

odnosu na kandidemiju, a kriteriji za dokazivanje su drugačiji nego kod kandidemije i obično zahtjevaju dokaz kandide u zahvaćenome tkivu kulturom i/ili mikroskopskim pregledom te kliničku ili radiološku sliku.

Prema podacima iz dostupne literature *Candida* spp. najčešći je uzročnik invazivne gljivične infekcije u djece. Prema epidemiološkim podacima ona je treći po redu najčešći patogen u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja Europe i SAD-a, te treći najčešći izolat u bolničkim infekcijama krvotoka kod djece u SAD-u (22, 23). Incidencija kandidemije kod djece je 0,2 do 10,5 slučajeva/1000 bolničkih prijema (9, 24, 25, 26, 27, 28). Pojavnost kandidemije kod hospitalizirane djece je disproporcionalna gledajući pojedine odjele u sklopu pedijatrije. Najviše epizoda kandidemije javlja se kod bolesnika koji su primljeni u pedijatrijsku jedinicu za intenzivno liječenje djece, što je usporedivo i s odraslom populacijom (29,30). Općenito se u adultnim intenzivnim jedinicama javlja 29-45% svih kandidemija, a otprilike 10-20% svih nozokomijalnih infekcija krvotoka u intenzivnoj jedinici je uzrokovano *Candidom* species (23, 31). *Candida* spp uzrokuje 10-15% infekcija krvotoka u dječjim intenzivnim jedinicama, a incidencija kandidemije je i do 3,5 slučajeva/1000 dana hospitalizacije (20, 32). Postoje razlike u učestalosti infekcija kandidom, ali i ishoda tih infekcija, između različitih centara što se može povezati s razlikama u lokalnoj prevencijskoj, profilaktičkoj i terapijskoj praksi, ali i razlikama među državama tj. njihovim zdravstvenim sustavima (4). Nedostatak specifičnih smjernica glede savladavanja infekcija kandidom u PJIL-u doprinosi uočenim razlikama među centrima i čini interpretaciju rezultata izazovnom.

Kandidemija produljuje vrijeme hospitalizacije, povećava troškove liječenja i povezana je s visokim mortalitetom od 5-30% u PJIL-u (13, 28, 29, 33, 34, 35). Harrington i suradnici su istraživali epidemiologiju, vrijeme boravka i troškove kod hospitalizirane djece i novorođenčadi s invazivnom kandidijazom te potvrdili povezanost kandidemije s povećanim korištenjem resursa (33). Prosječni trošak po pacijentu iznosio je 97 392 američkih dolara, a

prosječno vrijeme hospitalizacije 45,6 dana. Visok trošak liječenja i produljeni boravak u bolnici u navedenoj studiji povezuju s mogućim kašnjenjem u primjeni terapije ili primjenom krive terapije tj. neadekvatnim liječenjem invazivne kandidoze, što ukupno naglašava važnost pravovremenog početka terapije i izbora antifungika, ali također upućuje i na moguću važnost profilakse u rizičnih bolesnika, za što je potrebno dobro definirati rizičnu skupinu. Dulji period hospitalizacije bio je povezan s dobi manjom od 4 mjeseca, boravkom u intenzivnoj jedinici, centralnim kateterom i sepsom.

Rana dijagnoza kandidemije izazov je za pedijatrijskog subspecijalista intenzivne medicine jer ne postoje specifični znakovi ili simptomi bolesti. Brza identifikacija uzročnika i rani početak terapije odgovarajućim antifungikom ima bitan utjecaj na ishod liječenja. Neadekvatno antimikrobno liječenje nezavisno utječe na bolnički mortalitet, a gljivične infekcije su infekcije s najvišim stopama neadekvatne inicijalne terapije (36). Studija iz 2006. godine proučavala je učestalost i trajanje odgađanja antifungalne profilakse te njihov odnos s mortalitetom (37). Mortalitet je bio najniži kod pacijenata kod kojih je antifungalna terapija započeta na nulti dan u odnosu na prvu pozitivnu hemokulturu (15%), a najviši ako je terapija bila započeta na 3. ili neki od sljedećih dana (41%). Zaključak studije bio je da su potrebne nove metode kako bi se izbjegla neadekvatna primjena antifungalne terapije, poput brzih dijagnostičkih testova ili prepoznavanja jedinstvenih rizičnih faktora.

S obzirom na to da je potrebno dulje vrijeme za kultivaciju hemokultura, da je osjetljivost kultivacije hemokultura ograničena, i da je lošiji ishod povezan s odgodom početka terapije, često se antifungalna terapija primjenjuje prije definitivnog mikrobiološkog dokaza kandidemije. U tom slučaju može se upotrijebiti termin neciljana antifungalna terapija, koja se može podijeliti na profilaktičku, preemptivnu i empirijsku terapiju (6). Profilaksa se odnosu na primjenu antifungalnih lijekova kod pacijenata bez dokazane infekcije ili bez sumnje na infekciju, ali s rizičnim faktorima za infekciju. Preemptivna terapija je terapija koja je uvedena

zbog mikrobiološke sumnje na gljivičnu infekciju, ali bez znakova infekcije i definitivnog mikrobiološkog dokaza. Empirijska terapija je primjena antifungika na temelju znakova ili simptoma infekcije kod pacijenata s rizikom za gljivičnu infekciju, ali bez mikrobiološkog dokaza u vrijeme uvađanja terapije. Važno je istaknuti da se osjetljivost kultivacije hemokultura ovisno o vrsti kandide kreće od 37 do 80%, što znači da negativan nalaz hemokulture ne znači uvijek i da bolesnik nema kandidemiju, nego je moguće da ona nije dokazana (38).

S obzirom na to da brza i točna identifikacija i rani početak odgovarajuće terapije ima izuzetnu važnost, kao i na to da rezultati kultivacije hemokultura mogu biti lažno negativni, još značajniju ulogu u kontroli kandidemije u PJIL potencijalno ima rano prepoznavanje bolesnika s rizikom razvoja kandidemije i primjena profilaktičke antifungalne terapije (39, 40). Antifungalna profilaksa učinkovita je strategija u određenim pedijatrijskim populacijama poput onkoloških bolesnika, no ipak u populacijama koje se tek od nedavno prepoznaju kao rizične za IGI, primjerice bolesnicima hospitaliziranim u PJIL, tek mora biti istražena.

Upitno je s kojeg mjesta u tijelu potječe kandida koja je izvor kandidemije. Potencijalni izvor kandidemije može biti gastrointestinalni trakt, koža i urogenitalni trakt (41, 42, 43, 44). Koža je svakako potencijalni izvor u slučaju primjene invazivnih uređaja koji prolaze kroz kožu pacijenta, poput centralnog venskog katetera. Studija Nuccija i suradnika napravila je pregledno istraživanje radova koje su uključivali i molekularnu analizu povezanosti kandidemije s kožom i gastrointestinalnim traktom kao izvorom infekcije sa zaključkom da je probavni trakt vrlo moguće važan izvor kandidemije, a da su potrebne dodatne studije koje bi proučile povezanost kandidemije s kožom kao izvorom infekcije (45). Za pretpostaviti je da je kod neutropeničnih bolesnika, koji su najčešće hematološki bolesnici, veća mogućnost infekcije iz probavnog trakta obzirom na učestalost mukozitisa probavnog trakta, dok je kod ne-neutropeničnih bolesnika ta mogućnost manja.

1.3 Klinički i laboratorijski rizični faktori za kandidemiju kod djece

Poznavanje što većeg broja kliničkih i laboratorijskih biljega izuzetno je važno za prepoznavanje bolesnika s visokim rizikom za kandidemiju i omogućava intervencije poput antifungalne profilakse ili ranog započinjanja empirijske terapije kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet u visokorizične djece. Klinički i laboratorijski rizični faktori za kandidemiju ili invazivnu kandidozu u PJIL-u o kojima su studije do sada izvještavale su dug boravak u PJIL-u, mehanička ventilacija i endotrahealna intubacija, centralni venski kateter (CVK), urinarni kateter (UK), kateter za peritonejsku dijalizu, hemodijaliza, parenteralna prehrana, primjena antibiotika širokog spektra, duga primjena antimikrobnih lijekova, izlaganje karbapenemima ili vankomicinu, primjena antifungika iz azolne skupine, pedijatrijski bodovni kriterij za rizik mortaliteta PRISM (engl. - Pediatric Risk of Mortality Score), malignitet, hospitalizacija prije PJIL-a u trajanju 15 dana ili dulje, trombocitopenija, rizik operacije kongenitalnih srčanih grešaka RACHS (engl. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery), medikamentozna gastroprotekcija, imunodeficijencija, neutropenija, transplantacija krvotvornih matičnih stanica i prethodna kolonizacija kandidom (8, 32, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Određeni rizični faktori za kandidemiju dokazani su kod djece i novorođenčadi nevezano za boravak u PJIL-u: primjena kortikosteroida, transfuzije krvnih derivata, nedavni kirurški zahvat, prematuritet, kongenitalne anomalije, primjena antagonista H2 receptora, tunelirani CVK, prethodne infekcije krvotoka i gastrointestinalna patologija (34, 53, 54, 55).

Studija objavljena 2018. istraživala je čimbenike rizika za infekcije nakon pedijatrijskog kardiokirurškog zahvata i, uz neke druge, upotreba dopamina se pokazala značajno povezana s nastankom infekcija, no nije istraživana moguća povezanost upotrebe dopamina u bolesnika hospitaliziranih u PJIL i razvoja gljivične infekcije (56). Mada teoretski dopamin ima imunosupresivni učinak (inhibicija kemotaksije neutrofila i produkcije citokina, supresija T-limfocita i aktivacije makrofaga), njegova uporaba je i dalje prisutna u PJIL (57, 58, 59, 60).

Ipak, u novijim smjernicama za liječenje sepse kod djece (Surviving Sepsis Campaign International Guidelines 2020) adrenalin i noradrenalin se stavljaju na mjesto ispred dopamina kao vazoaktivne potpore (61).

Više eksperimentalnih istraživanja govori o važnoj ulozi monocita u fungalnim infekcijama. Interakcija monocita i gljivičnih produkata primjerice β-D-glukana utječe na obrazac stanične imunološke reakcije tijekom infekcije (62, 63). Za pretpostaviti je da fungalne infekcije također utječu na nakupljane monocita u tkivima zahvaćenim upalom kao i na njihov broj u cirkulirajućoj krvi.

Medikamentozna gastroprotekcija opisana je kao rizični faktor za kandidemiju u PJIL-u i jedinici neonatalne intenzivne skrbi. Želučana kiselost, peristaltika, sekrecija antibakterijskih supstanci i endogena flora bitna su za održavanje mikrobne ravnoteže u gastrointestinalnom traktu. Opisano je više patogenetskih mehanizama koje povezuju primjenu supresora lučenja kiseline i infekcija, pa tako i *Candida* infekcija, no u konačnici svi dovode do poremećaja crijevne mikrobne flore i predispozicije za infekcije (64). Razlika između primjene antagonista H2 receptora i inhibitora protonske pumpe do sada nije istraživana. Saiman i suradnici su dokazali primjenu antagonista H2 receptora kao nezavisni biljeg rizika za kolonizaciju *C. parapsilosis* u neonatalnoj jednici intenzivne skrbi (54).

Centralni venski kateter je poznat i kao rizični faktor i kao moguć izvor infekcija krvotoka, kako bakterijskih tako i gljivičnih, uključujući i kandidu. Također je dokazan kao rizični faktor za kandidemiju u PJIL-u u više studija, a u nekima je i dio prediktivnog modela za kandidemiju u PJIL-u (32, 47, 48, 65). Kandida ima specifičnu patogenu sposobnost stvaranja biofilma koji ju štiti od vanjskih čimbenika poput imunog odgovora domaćina i antifungika (66). Svaka vrsta ima svoje karakteristike biofilma koje mogu određivati i specifičnu rezistenciju na određeni antifungik. *Candida parapsilosis* ima sposobnost stvaranja biofilma na površini intravaskularnih katetera i na koži domaćina, a također ima izraženu sklonost adheziji na strani

materijal, što ju čini jednom od češćih uzroka kandidemije povezane s kateterom (4, 67). Također je zato bitno u slučajevima kandidemije razmotriti zamjenu centralnog venskog katetera. Kod djece s kandidemijom moguć je lošiji ishod u slučaju da se nije pravovremeno odstranio centralni venski kateter koji je bio prisutan kod pozitivne hemokulture (68, 69).

Što je boravak bolesnika u intenzivnoj jedinici dulji prolongirana je primjena terapijskih intervencija i time je više izražen rizik za invazivnu gljivičnu infekciju. Djeca su naročito osjetljiva na primjenu terapijskih intervencija, primjerice antibiotika širokog spektra, pa i u kraćem periodu boravka. Opisano je da kod djece prosječno trajanje boravka od jednog tjedna može biti dovoljno za razvoj infekcije (34, 70).

Identifikacija kliničkih biljega za nastanak kandidemije u pedijatrijskih bolesnika je od posebne važnosti stoga što biomarkeri za ranu dijagnostiku, primjerice β-D-glukan, još uvijek nisu standardizirani za upotrebu u ovoj populaciji. Također je od velike važnosti poznavanje vrsta uzročnika i njihove osjetljivosti za pojedini centar što ima direktan utjecaj na pravovremeni izbor odgovarajuće terapije.

1.3.1 Dosadašnji razvoj prediktivnih modela i sustava bodovanja za razvoj kandidemije kod djece pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja

Postoje studije koje se bave razvojem prediktivnih sustava bodovanja za kandidemiju kod odraslih u uvjetima intenzivne skrbi, no postoje i studije u pedijatrijskim intenzivnim jedinicama jer jednostavna ekstrapolacija rezultata s odraslih na djecu vjerojatno nije pouzdana (71, 72, 73).

U studiji iz 2010.g. Zaoutis i sur. su pokušali razviti klinički prediktivni model za kandidemiju kod bolesnika na PJIL služeći se istraživanjem parova (case-control studijom), koja je provedena u jednome centru (47). Čimbenici koji su neovisno povezani s kandidemijom bili su

centralni venski kateter, nedavno izlaganje određenim antimikrobnim lijekovima (vankomicin ili antibiotik s anaerobnom aktivnosti), nedavno izlaganje potpunoj parenteralnoj prehrani i malignitet. Prediktivna vrijednost kombinacija ovih faktora bila je u rasponu od 10.7% do 46%. Rezultati su sugerirali da ovaj model može identificirati pedijatrijske bolesnike s najvećim rizikom za kandidemiju i usmjeriti intervencije kako bi se taj rizik smanjio.

Jordan i sur. 2014.g. su objavili prospektivno-retrospektivno istraživanje o rizičnim čimbenicima i prediktorima invazivnih kandidoza u PJIL (48). U multivarijatnoj analizi su hospitalizacija prije PJIL-a u trajanju od ≥15 dana, vrućica, trombocitopenija i parenteralna prehrana bile značajno povezane s povećanim rizikom za invazivne Candida infekcije, te autori naglašavaju da su dobili drukčije rezultate od Zaoutisa i sur. Kao važan rezultat autori ističu da su određeni profili rizičnih čimbenika povezani s invazivnim infekcijama određenih vrsta kandide te zapravo govore o više vrsta bodovanja, što bitno otežava prepoznavanje rizičnih bolesnika jer je teško unaprijed predvidjeti uzročnika. Bodovni sustavi za predviđanje invazivnih kandidoza pokazali su specifičnost >90% pri određenim bodovnim granicama, kako za sve kandide ukupno, tako i posebno za *C.albicans, C.parapsilosis i C.tropicalis* kao najčešće vrste.

Motta i sur. su 2016.g. objavili rezultate specifičnije case-control studije u kojoj su istraživali čimbenike rizika za kandidemiju kod djece s kongenitalnim srčanim greškama nakon kardiokirurške operacije i pokušali izraditi prediktivni model za procjenu rizičnih skupina bolesnika (32). U istraživanje je bilo uključeno 30 bolesnika s kandidemijom i 75 kontrolnih bolesnika. Po prvi puta je upotrijebljena klasifikacija RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery, rizici od 1 do 6) kao rizični čimbenik za navedenu populaciju djece. Prediktivna vjerojatnost za kandidemiju bila je 58% u slučaju kombinacije tri rizična čimbenika (RACHS-1 ≥3, trombocitopenija, medikamentozna gastroprotekcija).

Dosadašnja istraživanja su ukazala na brojne potencijalne kliničke i laboratorijske biljege rizika za nastanak kandidemije kod različitih populacija bolesnika zavisno o tipu PJIL-a. Stoga navedeni predloženi biljezi i na temelju tih biljega izrađeni prediktivni modeli nisu opće primjenjivi u svim tipovima PJIL-a. Važno je istaknuti da su u retrospektivnoj multicentričnoj studiji, istraživači pokušali validirati opisani prediktivni model za kandidemiju Zaoutisa i sur., koristeći isti obrazac i metode studije, no ovoga puta u šest pedijatrijskih ustanova (65). Rezultati su pokazali da od pet ranije navedenih postoji značajna povezanost samo jednog rizičnog čimbenika (centralni venski kateter) s kandidemijom, te validacija prediktivnog modela nije uspjela. Autori navode više mogućih razloga za to, poput razlike u kliničkoj praksi u različitim ustanovama ili čak u istoj bolnici u različitim vremenskim periodima, ili nedovoljnog velikog uzorka bolesnika. Također navode kako i studije u odraslih bolesnika nisu iznijele prediktivne modele koji mogu biti primijenjeni u svakom pojedinom centru. Ipak autori navode da ne treba odustati od potrage za načinom ranog otkrivanja kandidemije i rizičnih bolesnika.

2. HIPOTEZA

Primjena dopamina, broj monocita u perifernoj krvi, i primjena antagonista H2 receptora i inhibitora protonske pumpe su klinički i laboratorijski biljezi koji mogu upozoriti na postojanje kandidemije kod bolesnika hospitaliziranih u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja.

3. CILJEVI

OPĆI CILJ.

Utvrditi učestalost kandidemije u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Usporediti promatrane kliničke i laboratorijske biljege kod bolesnika s dokazanom kandidemijom i kod kontrolne skupine bolesnika.

2. Utvrditi vrste uzročnika i osjetljivost uzročnika kandidemije na antifungalne lijekove u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja.

3. Na temelju kliničkih i laboratorijskih biljega za koje se utvrdi povezanost s razvojem kandidemije pokušati napraviti prediktivni model s bodovnim kriterijima za procjenu rizika od razvoja kandidemije.

4. ISPITANICI I METODE

Provedena je retrospektivna studija u kojoj su upareni slučajevi i kontrole (engl. matched case-control), a koja je istraživala kliničke i laboratorijske biljege kod bolesnika s kandidemijom u pedijatrijskoj jedinici intenzivnog liječenja djece u razdoblju od 9 godina (siječanj 2011.g. - prosinac 2019.g.).

Pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja (PJIL) u kojoj je provedeno istraživanje dio je Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i nosi službeni naziv Odjel za intenzivno liječenje djece, a ujedno je i dio Referentnog centra za pedijatrijsku i neonatalnu intenzivnu medicinu Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Istraživanje je provedeno samo u toj ustanovi. To je interdisciplinarna jedinica s 15 bolničkih kreveta u koju se primaju djeca od novorođenačke dobi do navršene 18. godine života iz cijele Republike Hrvatske. Gledajući kazuistiku, većinu bolesnika čine djeca nakon kirurških zahvata (oko 60-70%), od čega oko dvije trećine te djece dolazi nakon kardiokirurških zahvata, a ostatak nakon neurokirurških, abdominalnih, otorinolaringoloških, traumatoloških ili transplantacijskih zahvata. Ostala djeca se primaju zbog razne hitne i intenzivne pedijatrijske kazuistike koja obuhvaća sve uže specijalizacije pedijatrije. Nedonošena novorođenčad nisu bila uključena u istraživanje.

4.1. Ispitanici

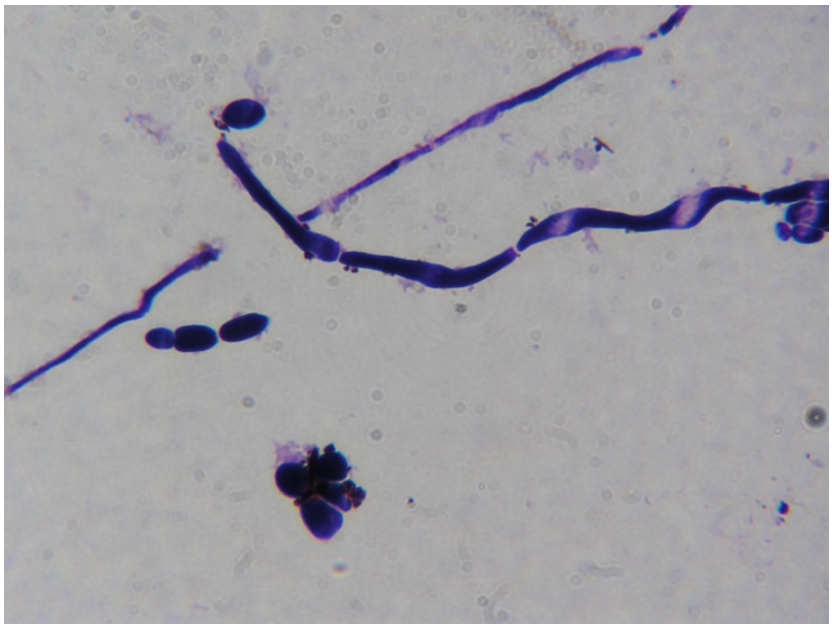
Ispitanici su bili bolesnici s dokazanom kandidemijom. Kandidemija je definirana kao izolacija *Candida* species iz jednog ili više uzoraka hemokulture. Datum prve pozitivne hemokulture bio je datum uključivanja u studiju. Kao kriteriji za eventualno uključivanje dva slučaja kandidemije kod istog ispitanika uzet je razmak između dvije pozitivne hemokulture veći od 4 tjedna i uvjet da se radi o različitoj vrsti kandide.

Na svaki slučaj kod ispitanika odabrana su po 2 bolesnika u kontrolnoj skupini. Kontrolnu skupinu činili su bolesnici primljeni u istu jedinicu, u istom vremenskom periodu (±30 dana), iste dobne skupine (dojenče, 2-5g, 6-12g, 13-18g), bez izolata kandide u bilo kojoj sterilnoj mikrobiološkoj kulturi, i bez antifungalne terapije tijekom boravka u odjelu i 14 dana prije dolaska u odjel.

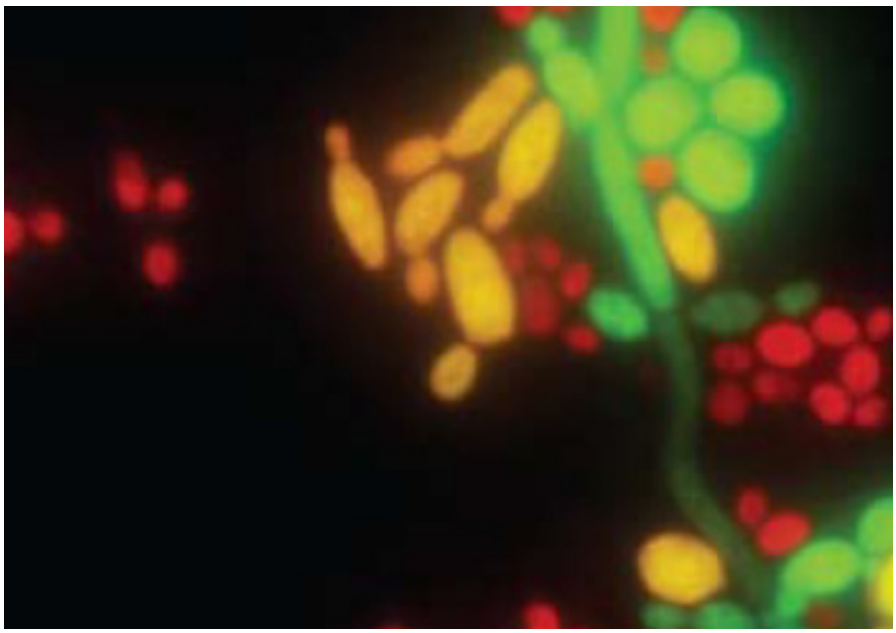
4.2. Metode

4.2.1. Mikrobiološke metode

Hemokulture su obrađivane u Zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC-a Zagreb u automatiziranim sustavima za inkubaciju hemokultura (Biomerieux i BBD). Identifikacija izolata izoliranih iz hemokultura napravljena je rutinskim metodama kao što su: preparat obojen po Gramu; nasađivanje na Saboraud agar (BBL; USA), a nakon porasta detekcija tipične morfologije pseudomicelija na Corn meal-tween 80 agaru (BBL, USA); tipičnom izgledu kolonija kandida na CHROMagar Candida (CHROMagar, Paris, France) do 2013. godine uz pomoć automatiziranog sustava za identifikaciju mikroorganizama (Vitek 2 Biomerieux) i od 2013. godine uz pomoć najsuvremenije tehnologije MALDI-TOF uz korištenje Microflex LT (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) i softwarea Biotyper 3.0 prema uputama proizvođača. Od 2013. godine direktno iz pozitivne bočice hemokulture radi se florescentna in situ hibridizacija (FISH) u svrhu identifikacije pet najčešćih vrsta kandida *(C. albicans, C. parapsilosis, C. glabrata, C. krusei i C. tropicalis)*. FISH je rađen uz pomoć Yeast Traffic Light PNA FISH kita (AdvanDx, Woburn, MA).

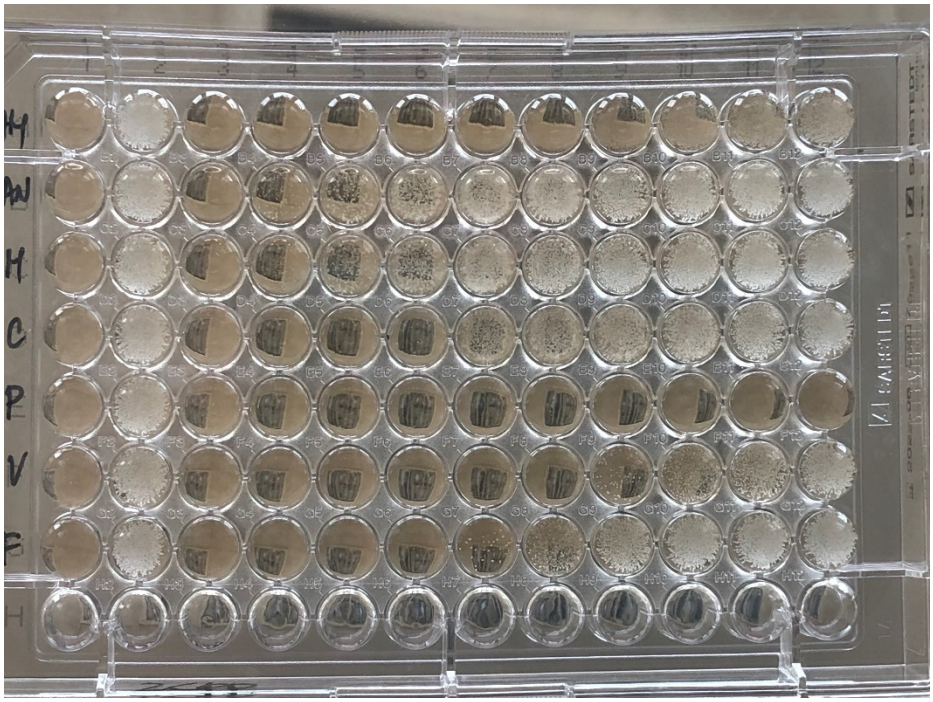


Slika 1. Hemokultura s *C. albicans*. Preparat obojen po Gramu. (Slika iz Odjela za mikologiju, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb)



Slika 2. Kontrolno stakalce florescentne in situ hibridizacije direktno iz pozitivne hemokulture koje se radi svaki puta prilikom izvođenja ove metode u svrhu provjere uspješnosti testa (Slika iz Odjela za mikologiju, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb)

Osjetljivost na antifungike je od 2011. do 2017. godine ispitivana na automatiziranom sustavu (Vitek 2 Biomerieux) i interpretirana korištenjem EUCAST standarda, a od 2017.g. mikrodilucijom u mikrotitarskoj pločici (referentna metoda) prema smjernicama CLSI uz korištenje aktualnih CLSI graničnih vrijednosti za interpretaciju osjetljivosti na pojedini antifungik prema vrijednosti MIK-a (minimalna inhibitorna koncentracija). Za kontrolu kvalitete ispitivanja osjetljivosti su korištene *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258 i *Candida albicans* ATCC 90028.



Slika 3. Kontrola kvalitete testa osjetljivosti (mikrodilucije) za *C. parapsilosis* ATCC 22019 (Slika iz Odjela za mikologiju, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb)

Svi antifungalni agensi korišteni za mikrodiluciju bili su u obliku čistog praška za analizu: flukonazol (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), vorikonazol (Sigma-Aldrich, St Louis, MO,

USA), mikafungin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), kaspofungin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) i amfotericin B (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA).

4.2.2. Prikupljanje podataka

Retrospektivno se ispunjavala anketa za svaki pojedini slučaj kandidemije kod ispitanika i bolesnike iz kontrolne skupine prikupljanjem podataka iz povijesti bolesti i bolničkog računalnog operativnog sustava.

Bilježili su se dob, spol, tjelesna težina, razlog prijema, osnovna i popratne dijagnoze bolesnika, vrsta kirurškog zahvata, vrsta gljivičnog izolata i njegova in vitro osjetljivost na antifungike, primijenjena antifungalna terapija, povezanost kriterija teške sepse s pozitivnom kulturom, C-reaktivni protein (CRP) na dan pozitivne hemokulture, vrućica, odstranjivanje centralnog venskog katetera nakon pozitivne hemokulture, ukupan broj dana boravka u PJIL-u, ishod liječenja i smrtni ishod potencijalno povezan s gljivičnom infekcijom.
Proučavali su se sljedeći klinički i laboratorijski biljezi: RACHS-1 za kardiokiruške bolesnike, trajanje boravka u PJIL prije dokazane kandidemije, apsolutni broj monocita 24 sata unazad od pozitivne kulture; primjena dopamina, antagonista H2 receptora, inhibitora protonske pumpe, hemodijalize, peritonejske dijalize, ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation), potpune parenteralne prehrane, steroida, imunosupresije i antibiotika u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije; prisutnost centralnog venskog katetera (CVK), centralnog arterijskog katetera, endotrahealnog tubusa, traheostome, urinarnog katetera, drenova, trombocitopenije (<150 x 10^9/l trombocita) i neutropenije (apsolutni broj neutrofila <500/mcl) u periodu unazad maksimalno 2 tjedna prije kandidemije; dokazana bakterijska infekcija u periodu unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije.

U kontrolnoj skupini navedeni biljezi promatrani su tijekom perioda cijelog boravka u PJIL-u. Trajanje boravka u PJIL-u prije dokazane kandidemije kod ispitanika uspoređivala se s trajanjem ukupnog boravka u PJIL-u kod bolesnika u kontrolnoj skupini. Monocitoza i monocitopenija su definirane kao apsolutni broj monocita >97.5 centile i <2.5 centile (74). Apsolutni broj monocita u kontrolnoj skupini promatran je izolirano na dan prijema, i ukupno tijekom cijelog boravka. Kod primjene dopamina se promatrala ukupna doza primijenjenog dopamina (<5 mg/kg, 5 do ≤10 mg/kg, 10 do ≤15 mg/kg, >15 mg/kg). Teška sepsa je definirana prema internacionalnom konsenzusu kao sepsa uz disfunkciju kardiovaskularnog sustava ili akutni respiratorni distres sindrom ili disfunkciju dvaju ili više drugih organa (75).

4.2.3. Statističke metode

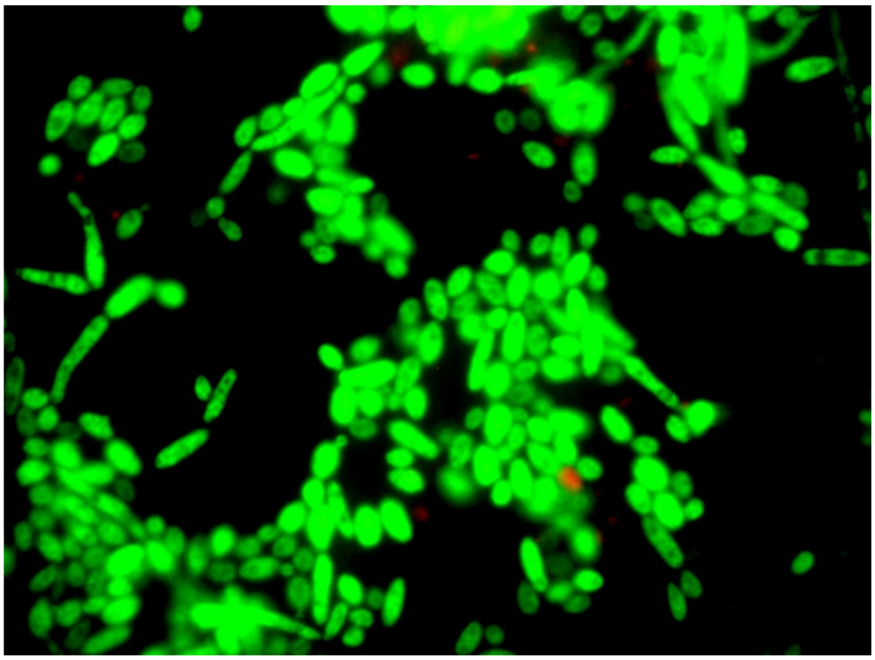
Kontinuirana raspodjela podataka je analizirana Smirnov-Kolmogorovljevim testom i shodno dobivenim rezultatima upotrijebljeni su odgovarajući neparametrijski statistički testovi. Za analizu razlika u kategorijskim kliničkim varijablama uporabljen je $\chi 2$ test, osim u slučajevima kada je bilo manje od 10 ispitanika po varijabli kada je primijenjen Fisherov egzaktni test. Za analizu razlika u kontinuranim varijablama između promatranih skupina primijenjen je Mann-Whitney U-test. Rizični čimbenici koji su bili značajni u univarijatnoj analizi uvršteni su u multivarijatnu analizu (binarna logistička regresija) i konstrukciju prediktivnog bodovnog modela za kandidemiju u PJIL-u. Granica za bodovni kriterij je određena prema optimalnom omjeru osjetljivosti i specifičnosti (Youdenov indeks J). Intervali pouzdanosti za osjetljivost i specifičnost su bili egzaktni Clopper-Pearson intervali pouzdanosti. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su se smatrale značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc® Statistical Software version 19.6.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2020).

5. REZULTATI

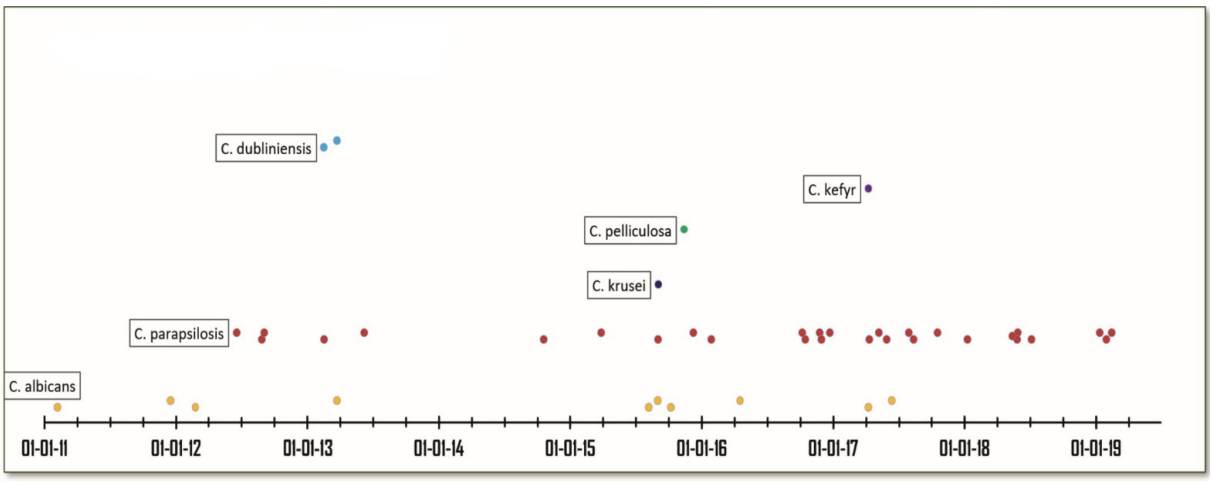
U studiji je u razdoblju od 9 godina otkriveno 42 slučajeva kandidemije kod 41 ispitanika. Jedan pacijent imao je dvije epizode kandidemije uzrokovane različitim vrstama kandida u razmaku od 37 dana. U kontrolnu skupinu uključeno je 84 bolesnika.

5.1. Vrste gljivičnih izolata izoliranih s hemokultura

Candida parapsilosis je najčešće izolirana vrsta u hemokulturi (71.4%), a zatim redom *Candida albicans* (23.8%), *Candida dubliniensis* (4.7%), *Candida krusei* (2.3%), *Candida kefyr* (2.3%) i *Candida pelliculosa* (2.3%). U tri slučaja izolirana su dvije vrste kandida u isto vrijeme tj. iz iste hemokulture (*Candida albicans* s *Candidom dubliniensis*, *Candida parapsilosis* s *Candidom dubliniensis*, *Candida kefyr* s *Candidom albicans*). Na slici 4 prikazana je identifikacija *C. albicans* FISH metodom iz pozitivne bočice hemokulture. Na slici 5 je prikazana vremenska linija slučajeva kandidemije u ovome istraživanju te podjela po uzročnicima.



Slika 4. FISH identifikacija *C. albicans* iz pozitivne bočice hemokulture bolesnika hospitaliziranog u PJIL-u. (Slika iz Odjela za mikologiju, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb)



Slika 5. Vremenska linija slučajeva kandidemije

Vrsta kandide koja je bila prisutna u krvi bila je prisutna u drugim uzorcima kod 81.0% bolesnika (aspirat traheje 57.1%, urin 26.2%, stolica 23.8%, bris rektuma 9.5%, koža 7.1%, pleuralni dren 7.1%).

5.2. Epidemiološki podaci

Ukupna incidencija kandidemije bila je 7.8 slučajeva na 1000 prijema u PJIL i 1.5 slučajeva na 1000 dana hospitalizacije u PJIL-u. Prosječan broj prijema bio je 585.7 na godinu.

Medijan dobi kod ispitanika bio je 12.2 mjeseca (raspon od 14 dana do 17 godina).

Ukupni 30-dnevni mortalitet (smrtni ishod unutar 30 dana od pozitivne hemokulture) bio je 11.9% (5/42 slučajeva). Kandidemija je smatrana primarnim uzrokom smrti ukoliko nije otkriven niti jedan drugi uzrok smrtnog ishoda, što je definirano kao 30-dnevni mortalitet povezan s kandidemijom (engl. attributable mortality), a iznosio je 9.5% (4/42). Gledajući odvojeno, 30-dnevni mortalitet povezan s kandidemijom kod *Candide albicans* bio je 20.5%, a kod ne-*albicans* sojeva 8.5% ($p=0.310$).

Medijan vremenskog perioda od prijema u PJIL do kandidemije (14.0 dana) bio je znatno dulji od perioda ukupnog boravka u PJIL-u kod kontrolne skupine (4.0 dana) ($p<0.001$).

5.3. Rizični faktori

Univarijatna analiza potencijalnih rizičnih faktora za kandidemiju u PJIL-u prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Razlike u istraživanim skupinama: Fisherov egzaktni test

	Broj (%) slučajeva n=42	**Broj (%) kontrola n=84**	**p vrijednost**
Endotrahealna intubacija	34 (81.0)	65 (77.4)	NZ
Traheotomija	7 (16.7)	1 (1.2)	0.001
Mehanička ventilacija	36 (85.7)	66 (78.6)	NZ
Hemodijaliza	7 (16.7)	4 (4.8)	0.026
Peritonejska dijaliza	0 (0)	0 (0)	NZ
Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO)	5 (11.9)	1 (1.2)	0.008
Centralni venski kateter	41 (97.6)	64 (76.2)	0.002
Centralni venski kateter (jugularna vena)	14 (33.3)	42 (50)	NZ
Centralni venski kateter (potključna vena)	8 (19)	13 (15.5)	NZ
Centralni venski kateter (femoralna vena)	21 (50)	11 (13.1)	<0.001
Centralni arterijski kateter	28 (66.7)	64 (76.2)	NZ
Urinarni kateeter	35 (83.3)	66 (78.6)	NZ
Pleuralna ili medijastinalna drenaža	19 (45.2)	48 (57.1)	NZ
Abdominalna drenaža	4 (9.5)	7 (8.3)	NZ
Primjena dopamina	23 (54.8)	11 (13.1)	<0.001
Dokazana bakterijska infekcija	33 (78.6)	9 (10.7)	<0.001
Primjena inhibitora protonske pumpe	17 (40.5)	10 (11.9)	<0.001
Primjena antagonista H2 receptora	25 (59.5)	63 (75)	NZ
Primjena steroida	27 (64.3)	19 (22.6)	<0.001
Trombocitopenija	30 (71.4)	27 (32.1)	<0.001
Neutropenija	2 (4.7)	0 (0)	NZ
Monocitoza (slučajevi - na dan kandidemije, kontrole - na dan prijema)	14 (33.3)	7 (8.3)	0.001
Monocitoza (slučajevi - na dan kandidemije, kontrole - najveći broj tijekom cijelog boravka)	14 (33.3)	51/84 (60.7)	0.004
Monocitopenija	14 (33.3)	17 (20.2)	NZ
Parenteralna prehrana	27 (64.3)	16 (19.0)	<0.001
Primjena >2 antibiotika	39 (92.9)	19 (22.6)	<0.001
Boravak u PJIL-u >10 dana (slučajevi – trajanje boravka do kandidemije, kontrole – trajanje cijelog boravka)	29 (69)	9 (10.7)	<0.001

NZ = nije značajno

U tablici 2 su prikazani rezultati multivarijatne i univarijatne analize za uvrštene rizične čimbenike.

Tablica 2. Rezultati multivarijatne i univarijatne analize za uvrštene rizične čimbenike

	Univarijatna analiza				**Multivarijatna analiza**			
	OR	**95% CI**		**p**	**OR**	**95% CI**		**p**
		Gornji	**Donji**			**Gornji**	**Donji**	
Primjena dopamina	8.03	3.34	19.33	<0.001	1.43	0.36	5.77	0.615
Primjena inhibitora protonske pumpe	5.03	2.04	12.42	<0.001	3.89	0.76	20.04	0.104
Primjena steroida	6.16	2.73	13.87	<0.001	1.35	0.34	5.42	0.674
Trombocitopenija	5.28	2.35	11.88	<0.001	1.95	0.52	7.32	0.320
Parenteralna prehrana	7.65	3.32	17.61	<0.001	0.85	0.21	3.52	0.824
Centralni venski kateter	12.81	1.66	99.16	0.015	2.13	0.09	48.49	0.636
Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO)	11.22	1.27	99.39	0.030	0.93	0.05	16.84	0.960
Primjena >2 antibiotika	44.47	12.36	160.07	<0.001	10.59	2.05	54.83	**0.005**
Boravak u PJIL-u >10 dana	18.59	7.18	48.16	<0.001	4.22	1.02	17.41	**0.046**
Dokazana bakterijska infekcija	30.56	11.12	83.94	<0.001	5.56	1.44	21.50	**0.013**

OR - omjer vjerojatnosti (engl. odds ratio)

p - p vrijednost

CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Rizični faktori koji su nakon multivarijatne analize ostali neovisno povezani s kandidemijom su:

- primjena >2 antibiotika u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije – omjer vjerojatnosti 10.59 (OR - engl. odds ratio), 95%-ni interval pouzdanosti 2.05-54.83 (CI – engl. confidence interval)
- prethodna bakterijska infekcija dokazana u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije - OR 5.56, 95% CI 1.44 - 21.5
- trajanje boravka na PJIL-u dulje od 10 dana - OR 4.22, 95% CI 1.02 - 17.41

Svakom od ova tri rizična faktora su pridruženi težinski bodovi koji su određeni prema veličini omjera vjerojatnosti OR.

Tablica 3. Predloženi prediktivni bodovni model.

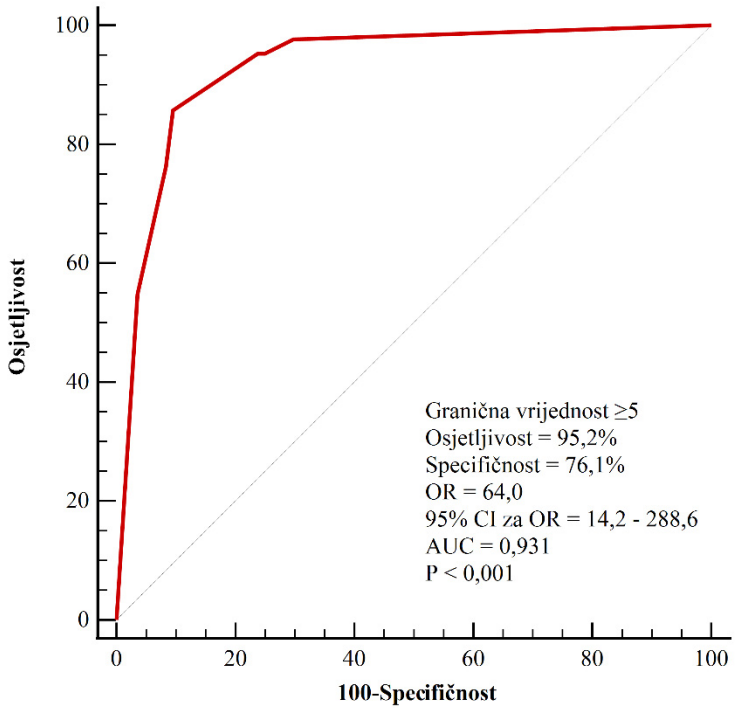
	Univarijatna analiza				**Multivarijatna analiza**				**Predloženi bodovi**
	OR	**95% CI**		**p**	**OR**	**95% CI**		**p**	
		Gornji	**Donji**			**Gornji**	**Donji**		
Primjena >2 antibiotika	44.47	12.36	160.07	<0.001	**10.59**	2.05	54.83	**0.005**	**5**
Boravak u PJIL-u >10 dana	18.59	7.18	48.16	<0.001	**4.22**	1.02	17.41	**0.046**	**2**
Dokazana bakterijska infekcija	30.56	11.12	83.94	<0.001	**5.56**	1.44	21.50	**0.013**	**3**

OR - omjer vjerojatnosti (engl. odds ratio)

p - p vrijednost

CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Predloženi prediktivni bodovni model za kandidemiju s granicom od ≥5 bodova ima osjetljivost 95.24%, specifičnost 76.12%, omjer vjerojatnosti (OR) 64.0, 95% interval pouzdanosti (CI) 14.2 – 288.6, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 66.67%, negativnu prediktivnu vrijednost 96.97%, površinu ispod krivulje (AUC - engl. area under curve) 0.931 i p-vrijednost <0.001.



OR - omjer vjerojatnosti (engl. odds ratio)

p - p vrijednost

CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

AUC - površina ispod krivulje (engl. area under curve)

Slika 6. Krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti (engl. ROC - receiver operating characteristic curve)

5.4 Razlozi prijema u PJIL i dijagnoze

U tablici 4 su prikazani razlozi prijema i popratne dijagnoze u obje promatrane grupe. Gledajući razlog prijema kao primarnu dijagnozu značajna razlika uočena je za bolesnike koji su primljeni zbog bakterijske sepse ili teške infekcije, respiratorne bolesti i maligne hematološke bolesti. Uzimajući u obzir popratnu dijagnozu (prisutne za vrijeme prijema ili nastala tijekom boravka u PJIL-u) izdvaja se bakterijska sepsa ili teška infekcija, respiratorna bolest i gastrointestinalna bolest.

Tablica 4. Dijagnoze i kirurški zahvati

Razlog prijema u PJIL/glavna dijagnoza	Broj (%) slučajeva	Broj (%) kontrola	p vrijednost
Kongenitalna srčana greška	20 (47.6)	45 (53.6)	NZ
Kardiološka dijagnoza (osim kongenitalne srčane greške)	1 (2.4)	1 (1.2)	NZ
Neurološka bolest	1 (2.4)	12 (14.3)	NZ
Respiratorna bolest	9 (21.4)	3 (3.6)	0.001
Metabolička bolest	1 (2.4)	1 (1.2)	NZ
Sepsa/teška infekcija	7 (16.7)	2 (2.4)	0.03
Gastrointestinalna bolest	3 (7.1)	2 (2.4)	NZ
Imunodeficijencija	1 (2.4)	1 (1.2)	NZ
Maligna hematološka bolest	2 (4.8)	0 (0)	0.044
Solidni tumor	1 (2.4)	10 (11.9)	NZ
Politrauma	3 (7.1)	2 (2.4)	NZ

Popratna dijagnoza	Broj (%) slučajeva	Broj (%) kontrola	p vrijednost
Kongenitalna srčana greška	1 (2.4)	2 (2.4)	NZ
Kardiološka dijagnoza (osim kongenitalne srčane greške)	1 (2.4)	0 (0)	NZ
Neurološka bolest	2 (4.8)	8 (9.5)	NZ
Respiratorna bolest	6 (14.3)	2 (2.4)	0.01
Malformacijski sindrom	4 (9.5)	9 (10.7)	NZ
Jetrena bolest	2 (4.8)	2 (2.4)	NZ
Metabolička bolest	1 (2.4)	0 (0)	NZ
Transplantacija matičnih stanica	1 (2.4)	0 (0)	NZ
Sepsa/teška infekcija	9 (21.4)	2 (2.4)	<0.001
Gastrointestinalna bolest	4 (9.5)	0 (0)	0.004

Operativni zahvat	Broj (%) slučajeva	Broj (%) kontrola	p vrijednost
Kardijalni	15 (35.7)	45 (53.6)	NZ
Neurokirurški	4 (9.5)	15 (17.9)	NZ
Gastrointestinalni	4 (9.5)	8 (9.5)	NZ
Otorinolaringološki	1 (2.4)	0 (0)	NZ
Koštani	1 (2.4)	1 (1.2)	NZ

NZ = nije značajno

5.5. Klinička slika

U periodu od 48 sati prije i poslije uzimanja uzorka hemokulture u kojem je dokazana kandidemija febrilitet je bio prisutan u 57.1%, a teška sepsa u 14.3% ispitanika. Ispitanici su bili simptomatski u 40% (4/10) ispitanika koji su u hemokulturi imali *Candidu albicans*, a u 62.8% (22/35) ispitanika s izoliranim ne-a*lbicans* sojem (p=0.203). Teška sepsa bila je prisutna kod 30% (3/10) bolesnika s *albicans* sojem i 14,2% (5/35) s ne-*albicans* sojem u hemokulturi (p=0.254).

5.6. Antifungalna terapija

Najčešći izbor antifungalne terapije bio je amfotericin (71.4%), nakon čega slijede mikafungin (14.3%), kaspofungin (11.9%) i vorikonazol (4.7%).

Izolati kandida iz hemokultura su bili osjetljivi na amfotericin u 100% slučajeva, zatim redom na kaspofungin (67.6%), vorikonazol (61.1%), mikafungin (60.6%) i flukonazol (53.6%).

6. RASPRAVA

6.1. Vrste izolata kandida izolirane iz hemokultura

Najčešće izolirana vrsta kandida u hemokulturi u ovome istraživanju bila je *Candida parapsilosis*, a ukupno su non-*albicans* sojevi bili češće prisutni u odnosu na *C. albicans* (76.2% naprema 19.0%, kod dva pacijenta je istovremeno bila prisutna *C. albicans* i *C.* non-*albicans*). Više studija je do sada izvještavalo o povišenju prevalencije infekcija krvotoka s non-*albicans* sojevima, a u nekima su se non-*albicans* i/ili *Candida parapsilosis* pokazali kao prevladavajući patogeni odgovorni za kandidemiju na pedijatrijskim odjelima i u PJIL-u (2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Kako je opisano u uvodu povišenje omjera učestalosti u korist non-*albicans* sojeva općenito se pripisuje češćoj primjeni profilakse azolima i ehinokandinima. Kako je ranije spomenuto *Candida parapsilosis* se osim s pojačanom sklonosti za adheziju na umjetne materijale povezuje i s infekcijama povezanima sa zdravstvenom skrbi uzrokovanima prijenosom uzročnika putem koloniziranih ruku zdravstvenih djelatnika (15, 76, 77). Za pretpostaviti je da je u našem istraživanju veća učestalost infekcija s *C. parapsilosis* posljedica izbijanja manjih epidemija upravo s *Candidom parapsilosis*.

U rezultatima je na slici 5 prikazana vremenska linija slučajeva kandidemije u ovome istraživanju te podjela po uzročnicima. Grupiranje kandidemije s *C. parapsilosis* se vidi u određenim vremenskim periodima, ali postoji i značajan broj vremenski izoliranih slučajeva. Također je jedan od kriterija za uključivanje bolesnika u kontrolnu skupinu bio istovremeni boravak u PJIL-u u odnosu na ispitanike, što isto tako sugerira da kandidemija uzrokovana *C. parapsilosis* nije povezana samo s potencijalnim izbijanjima nastalim zbog prijenosa uzročnika rukama, nego i s drugim rizičnim faktorima.

6.2. Mortalitet

Pitanje koje se često postavlja kod ove populacije bolesnika je da li je mortalitet povezan direktno s kandidemijom ili s bolesti zbog koje je bolesnik boravio u PJIL-u. Gledajući prijašnje studije koje su izvještavale o mortalitetu direktno povezanim s kandidemijom u rasponu od 5 do 30% (13, 28, 29, 35), u ovom istraživanju on je relativno niži (9.5%). To se može povezati s visokim postotkom ispitanika s izolatom *Candide parapsilosis*, sojem koji je u nekoliko studija imao niže stope mortaliteta kod djece s kandidemijom (11, 51, 78). Iako postoji razlika u 30-dnevnom mortalitetu povezanom s kandidemijom između *albicans* i non-*albicans* skupine ispitanika (veći kod *albicans* skupine), ona nije statistički značajna, vjerojatno zbog niskog broja ispitanika. Isti slučaj je i kod povezanosti *albicans* i non-*albicans* skupine ispitanika sa slikom teške sepse.

Vrijedno je primijetiti da je duljina boravka u PJIL-u značajno dulja u skupini ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu (medijan od 45 dana naspram 4 dana, $p<0.001$) što upućuje na više troškove liječenja, o čemu je ranije izvještavano od strane Harringtona i suradnika (33). Može se nagađati da bi učinkovita profilaksa kod ove skupine bolesnika mogla uz mortalitet smanjiti i troškove liječenja.

6.3. Prediktivni model i rizični faktori za kandidemiju

Tri studije se do sada istraživale prediktivne modele i bodovne sustave za razvoj kandidemije kod djece u PJIL-u. Zaoutis i suradnici su razvili klinički prediktivni model u sklopu istraživanja u jednome centru (47). Kao faktori nezavisno povezani s kandidemijom su izdvojeni centralni venski kateter, nedavno izlaganje antimikrobnim lijekovima, nedavna primjena parenteralne prehrane i malignitet. Prediktivna vjerojatnost kombinacije ovih faktora bila je u rasponu od 10.7% do 46%. Studija Fishera i suradnika nije uspjela validirati ovaj klinički prediktivni model kod pacijenata u PJIL-u (65). Jordan i suradnici izradili su

prediktivne bodovne kriterije za invazivne *Candida* infekcije u PJIL-u (48). Modeli su razvijeni za *Candidu spp*., i posebno za *Candidu albicans, Candidu parapsilosis* i *Candidu tropicalis*. U sva četiri modela, ali s različitim bodovnim pragom, specifičnost je bila >90%. Povišeni rizik za invazivnu gljivičnu infekciju s *Candida spp.* bio je povezan s hospitalizacijom ≥15 dana, vrućicom, trombocitopenijom i parenteralnom prehranom. Istraživanje provedeno kod bolesnika s kongenitalnim srčanim greškama u PJIL-u nakon kardiokirurškog zahvata pokazalo je prediktivni model za kandidemiju s prediktivnom vjerojatnošću od 58% uz kombinaciju tri rizična faktora: RACHS-1 klasifikacija, trombocitopenija i uporaba gastroprotektivne terapije (32).

Naš prediktivni bodovni sustav s tri parametra (primjena >2 antibiotika u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije, prethodna bakterijska infekcija dokazana u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije, trajanje boravka na PJIL-u dulje od 10 dana) i bodovnom granicom od ≥5 bodova je jednostavan model s gore navedenim statističkim karakteristikama. Često je istovremeno prisutno više rizičnih faktora kod pojedinog bolesnika, što se i naglašava u članku Zaoutisa i suradnika (51). Dulji boravak u PJIL-u obično podrazumijeva i primjenu centralnog venskog katetera, mehaničku ventilaciju, parenteralnu prehranu i druge rizične faktore, te to potencijalno može biti razlog zašto je ovaj rizični faktor ostao nezavisno povezaan s kandidemijom u multivarijatnom modelu. Bakterijske infekcije iscrpljuju imuni odgovor bolesnika i čine ga sklonim nastanku sekundarne gljivične infekcije, a uporaba antibiotika povezana je s umanjivanjem protektivne bakterijske flore i s pojačanim prerastanjem kandidama, a time i povišenim rizikom za gljivičnu infekciju (34, 49). Smatramo da primjena više od 2 antibiotika i prethodna bakterijska infekcija kao dva rizična faktora u istom bodovnom sustavu ne čine jedan drugoga suvišnim. U studiji su bili ispitanici kod kojih su antibiotici korišteni bez bakterijske infekcije npr. kao profilaksa infekcije kod otvorenog prsnog koša. Također je bilo ispitanika kod kojih je bilo primjenjivano manje od 3 antibiotika.

Agrawal i suradnici su izvijestili o značajno povišenoj primjeni antibiotika kod bolesnika s kandidemijom u PJIL-u (79). U ovoj studiji primjena 3 ili više antibiotika u maksimalnom periodu od 4 tjedna prije pozitivne hemokulture je rizični faktor za kandidemiju s najvećim omjerom vjerojatnosti u multivarijatnoj analizi. Kada je učinjena analiza duljine primjene određenih antibiotiika s Mann-Whitney U testom, samo je primjena meropenema bila značajno dulja u grupi ispitanika s kandidemijom ($p=0.020$). Kako se spominje i u izvještaju od Agrawala i suradnika, potrebno je detaljnije istražiti povezanost određenih antibiotika s pojavom kandidemije iako je za pretpostaviti da upotreba antibiotika širokog spektra, a pogotovo onih koji djeluju i na anaerobni dio mikrobiote, poput meropenema, imaju moguće značajniji učinak na nastanak kandidemija.

Gledajući i osnovne dijagnoze tj. razlog prijema i popratne dijagnoze bolesnika kao rizične dijagnoze izdvajaju se bakterijska sepsa/teška infekcija i respiratorna bolest, što je djelomično u skladu s podatkom da je bakterijska infekcija u periodu prije kandidemije iznimno značajan rizični faktor za kandidemiju.

6.3.1. Primjena dopamina

Hatachi i suradnici su pokazali značajnu povezanost upotrebe dopamina s nastankom infekcija nakon pedijatrijskog kardiokirurškog zahvata te su naglasili da je ovaj promjenjivi rizični faktor, koji ima medikamentozne alternative, potencijalno mjesto na koje treba ciljati kako bi se smanjila učestalost bolničkih infekcija (56). U ovome istraživanju je prema univarijatnoj analizi dokazana statistički značajna povezanost upotrebe dopamina s kandidemijom ($p<0.001$). Promatrana je i ukupna doza primijenjenog dopamina te je doza >15 mg/kg primijenjena u 65,2% ispitanika i 72,7% kontrolnih bolesnika koji su primali dopamin, što ne upućuje na utjecaj

određene doze na rizik za kandidemiju, obzirom da nije bilo značajne razlike između dviju skupina.

6.3.2. Primjena gastroprotektivne terapije

Primjena gastroprotektivne terapije opisana je kao rizični faktor u PJIL-u i u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja (32, 49, 54). Želučana kiselost bitna je za održavanje mikrobne ravnoteže u gastrointestinalnom traktu. Više patogenetskih mehanizama povezuje primjenu supresora lučenja želučane kiseline i infekcija, pa tako i *Candida* infekcija, i svi dovode do poremećaja crijevne mikrobne flore i predispozicije za infekcije (64). Jedan od ciljeva ove studije bio je utvrditi postoji li razlika između inhibitora protonske pumpe i antagonista H2 receptora u povezanosti s pojavnosti kandidemije. Prema univarijatnoj analizi primjena inhibitora protonske pumpe značajno korelira s kandidemijom ($p<0.001$), no primjena antagonista H2 receptora ne ($p=0.099$). Mogući uzrok mogao bi biti jača supresija lučenja želučane kiseline kod inhibitora protonske pumpe. U literaturi je opisano da inhibitori protonske pumpe čine jaču inhibiciju lučenja želučane kiselina i uzrokuju više želučanih bakterijskih infekcija (80).

6.3.3. Monociti

Uspoređujući broj monocita na dan pozitivne hemokulture s kontrolnom skupinom na dan prijema u PJIL nije utvrđena značajna statistička razlika za monocitopeniju (slučajevi 14/42, kontrole 17/84, $p=0.108$), dok je za monocitozu prikazana statistički značajna razlika u korist ispitanika (slučajevi 14/42, kontrole 7/84, $p=0.001$). Međutim nametnulo se pitanje da li je reprezentativno uzeti u kontrolnoj skupini samo dan prijema u PJIL, te je provedena dodatna analiza gledajući najveći apsolutni broj monocita tijekom ukupnog boravka bolesnika u

kontrolnoj skupini što je dovelo do obratne situacije tj. monocitoza je bila značajno prisutnija u bolesnika kontrolne skupine (slučajevi 14/42, kontrole 51/84, p=0.004). Shodno oprečnim rezultatima zaključeno je da apsolutni broj monocita nije adekvatan biljeg za kandidemiju.

6.3.4. Kolonizacija kandidom

U ovoj studiji je isti izolat *Candide,* koji je bio izoliran u krvi, također izoliran u drugom mikrobiološkom uzorku u 81.0% slučajeva, od čega najčešće u aspiratu traheje (57.1%). Slični postotci bili su prisutni i u ranije objavljenim studijama u PJIL-u, a kolonizacija Candidom bila je ranije navedena kao rizični faktor za kandidemiju kod pacijenata u PJIL-u (24, 81).

Na žalost monitoriranje kolonizacije kandidom na multiplim lokusima na tijelu zahtjevno je za bolničke laboratorije i iziskuje veliki trošak te često u većini centara nije moguće (6). Za prisutnost kandida u trahealnom aspiratu je ranije dokazana povezanost s ne-*albicans* kandidemijom (13). Važno je istaknuti da kandide ne uzrokuju infekcije respiratornog sustava. Vrlo je vjerojatno da kolonizacija kandidom u aspiratima traheje nastaje kao posljedica intubacije, odnosno prisutnosti stranog tijela na koje kandide adheriraju i moguće je da su znak diseminacije krvlju iz nekog drugog izvora npr. CVK. Od svih mjesta moguće kolonizacije kandidom prisutnost kandide u donjim dišnim putovima mogla bi biti najprikladnija kao eventualni razlog za uvođenje preemptivne antifungalne terapije (24). Zbog manjka podataka o kolonizaciji kandidama u kontrolnoj skupini obzirom na retrospektivnu narav studije, nije se mogao adekvatno evaluirati ovaj rizični faktor.

6.3.5. RACHS-1 klasifikacija

RACHS-1 bodovna klasifikacija označava težinu kardiokirurške operacije kod bolesnika s kongenitalnim srčanim greškama. RACHS-1 bodovna klasifikacija od 3 ili više (raspon 1-6) dokazana je kao nezavisni rizični faktor za invazivnu kandidijazu u bolesnika s kongenitalnim srčanim greškama nakon kardiokirurške operacije u PJIL-u (32). U našoj ustanovi se izvode kardiokirurški zahvati s RACHS-1 od 1 do 3 boda. Ova studija pokazala je značajnu razliku u univarijatnoj analizi (medijan 3.0 u grupi ispitanika, medijan 2.0 u grupi kontrola, p=0.001) koja je potvrdila RACHS-1 od 3 boda kao rizični faktor za kandidemiju. Ovaj rizični faktor nije uvršten u multivarijatnu analizu jer je prisutan samo kod djece s kongenitalnim srčanim greškama nakon kardiokirurške operacije (ispitanici 15/42 bolesnika, kontrole 45/84 bolesnika). Primjena ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO) također je značano povezana s kandidemijom (p=0.008). Važno je istaknuti da, osim težine stanja bolesnika i češće primjene antibiotika, povezanosti primjene ekstrakorporalne membranske oksigenacije s nastankom kandidemije vjerojatno doprinosi i činjenica da su dio ovog sustava duge kanile prisutne u kardiovaskularnom sustavu bolesnika, koje imaju veliku površinu na koju kandide mogu adherirati i izazvati kandidemiju. U objavljenim studijama kandidemija je česta i može biti fatalna u djece djece kod koje se primjenjuje ECMO (82). Zamjena kanila u ove djece zbog težine zahvata često nije moguća, jer je potrebno prekinuti protok ECMO uređaja. O ozbiljnosti ovog problema govore i studije koje preporučaju profilaktičku primjenu flukonazola u djece na ECMO-u (83) Prema rezultatima naše studije ovaj pristup vjerojatno ne bi bio učinkovit, jer je u naših bolesnika kandida bila rezistentna na flukonazol u 46.4% slučajeva.

6.3.6. Centralni venski kateter

Prema rezultatima ove studije prisustvo centralnog venskog katetera potvrđeno je kao rizični faktor za kandidemiju u PJIL-u. Uzevši u obzir mjesto postavljanja centralnog venskog katetera (jugularna vena, potključna vena, femoralna vena) rezultati su pokazali da je prisustvo centralnog venskog katetera u femoralnoj veni, za razliku od jugularne i potključne vene, značajan rizični faktor za kandidemiju ($p<0.001$). Isto je već ranije opisano kod djece u radu MacDonalda i suradnika (55). Pitanje je što čini tu statistički značajnu razliku te bi za to trebalo provesti detaljnija i specifičnije usmjerena istraživanja. Mogući uzrok te razlike mogao bi se nalaziti u blizini izlaza urinarnog i analnog trakta ili urinarnog katetera u slučaju pozicije CVK u femoralnoj veni.

Neke od ranije objavljenih studija pokazale su lošiji ishod kod djece s kandidemijom u slučaju da se nije pravovremeno odstranio centralni venski kateter koji je bio prisutan kod pozitivne hemokulture (68, 69). U ovome istraživanju je u 22 slučaja (54.5%) centralni venski kateter bio odstranjen unutar 7 dana od pozitivne hemokulture. Ako se uzmu u obzir 4 preminula bolesnika iz skupine mortaliteta povezanog s kandidemijom, kod jednog od njih je centralni venski kateter bio odstranjen (1/22 odstranjenih CVK, 0.45%), a kod njih troje CVK nije bio odstranjen (3/20 neodstranjenih CVK, 15%). Mada kod većeg broja preminulih bolesnika CVK nije bio odstranjen, ovaj podatak ne pokazuje statističku značajnost ($p=0.252$), a razlog je vjerojatno malen broj preminulih bolesnika. U ovome retrospektivnome istraživanju kod samo 3 od 42 slučajeva je izoliran isti uzročnik u vrhu centralnog venskog katetera, no pri tome ne smijemo zaboraviti nisku osjetljivost mikološke kultivacije i stoga je vjerojatno da je kod više bolesnika isti uzročnik bio prisutan u vrhu centralnog venskog katetera, ali nisu dokazani. Kod bolesnika u dokumentaciji nije zabilježeno da li je hemokultura bila vađena iz centralnog venskog katetera, arterijskog katetera ili periferne vene. Prema poznavanju prakse u PJIL-u gdje je provođeno istraživanje u tom periodu, gotovo sigurno uzorci nisu uzimani iz periferne vene, što je

zahtjevno kod kritičnih bolesnika i naročito djece manje tjelesne težine, već su uzimani iz centralnog venskog ili arterijskog katetera. Stoga se iz navedenoga može zaključiti da ne možemo pouzdano govoriti o slučajevima sepse povezane s kateterom (engl. catheter related bloodstream infection - CRBSI) za čiju definiciju je potrebno imati pozitivnu hemokulturu i iz periferne vene i iz centralnog venskog katetera (84), iako je za očekivati da se u septičnog djeteta kod kojeg je iz hemokulture izolirana primjerice *Candida parapsilosis* vjerojatno radi o kateter sepsi.

Naspram CVK centralni arterijski kateter se u ovoj studiji nije pokazao kao značajni rizični faktor za kandidemiju, niti se on u literaturi često navodi kao takav. Jedan od mogućih razloga je što se od strane zdravstvenih radnika tijekom njege oko bolesnika znatno manje manipulira arterijskim kateterom u odnosu na centralni venski kateter. Centralni venski kateter služi za primjenu terapije kod pacijenata, a broj lijekova je kao i broj terapijskih primjena često velik, što zahtijeva čestu manipulaciju rukama, dok arterijski kateter služi samo za kontinuirano mjerenje invazivnog arterijskog tlaka i povremeno uzimanje uzoraka krvi te je manipulacija njime znatno rjeđa. Češća manipulacija centralnim venskim kateterom svakako povisuje rizik za prije navedeni prijenos kandide putem ruku zdravstvenih radnika, a naročito se to odnosi na *Candidu parapsilosis*. Također je važno istaknuti da se putem CVK primjenjuje i parenteralna prehrana što vjerojatno zbog hranjivosti pripravka doprinosi lakšoj kolonizaciji katetera kandidama i zatim diseminaciji uzročnika iz CVK.

6.4. Potencijalne intervencije u svrhu smanjenja učestalosti kandidemije u PJIL-u

Iz navedenih rezultata možemo zaključiti da bi se na određene rizične faktore za kandidemiju moglo utjecati. Primjerice dopamin ima farmakološku alternativu i njegova primjena u PJIL-u može se izbjeći. Ranije studije su dokazale učinkovitost protektivnih higijenskih mjera poput odijevanja pregače i rukavica za svaki kontakt s pacijentom na smanjenje učestalosti

nozokomijalnih bakterijskih i kandida infekcija (85). Striktnije higijenske mjere pregledavanja i njege pacijenata i pridržavanje istih mjera potencijalno bi moglo smanjiti prijenos *C. parapsilosis* i izbijanja manjih epidemija u PJIL-u, no kako je ranije prikazano u našem istraživanju, kandidemije uzrokovane *C.parapsilosis* često su i izolirani slučajevi koji nisu u sklopu manjih odjelnih epidemija. Primjena antibiotika je rizični faktor na koji bi se moglo utjecati u smislu pažljivijeg biranja antibiotika, primjene manjeg broja antibiotika i izbjegavanja dulje nepotrebne primjene antibiotika. U preglednom radu o pedijatrijskoj kandidemiji predložene mjere za prevenciju kandidemije općenito kod pedijatrijskih pacijenata uključuju biranje vrste centralnog katetera (port-a-cath vrsta implantiranog katetera naspram silastičnog perkutanog CVK), pažljivo sterilno i sistematsko postavljanje CVK, sistematsko zbrinjavanje i održavanje CVK, procjena pridržavanja higijenskih mjera osoblja, dnevna reevaluacija primjene antibiotske terapije, pokušaj održavanja normalne gastrointestinalne mikrobiološke flore, individualna procjena rizičnosti pacijenta i potencijalne koristi antifungalne profilakse (6). Većinu rizičnih faktora ipak je teško izbjeći jer su sastavni dio intenzivne terapije i skrbi (centralni venski kateter, mehanička ventilacija, primjena antibiotika, duljina boravka, itd.). Predstavljeni prediktivni bodovni model može liječnicima u PJIL-u pomoći odabrati bolesnike s visokim rizikom za kandidemiju koji bi imali korist od primjene profilaktičke antifungalne terapije. U skupini bolesnika s visokim rizikom za kandidemiju očita je potencijalna korisnost profilakse i njena primjena u toj skupini nadilazi problem antifungalne toksičnosti i rezistencije u slučaju primjene profilakse kod šire neselektirane populacije bolesnika u PJIL-u s nižim rizikom za kandidemiju. Buduće studije bi trebale imati fokus na prospektivnoj validaciji ovog prediktivnog modela i određivanju preventivnih intervencija za kandidemiju kod bolesnika u PJIL-u.

6.5. Antimikrobna terapija

Za napomenuti je da je osjetljivost izolata kandide na ehinokandine u studiji niža jer je predominantni soj *Candida parapsilosis*, a prema EUCAST smjernicama za interpretaciju minimalna inhibitorne koncentracije (MIK) koje su korištene do 2017. *Candida parapsilosis* nije mogla biti osjetljiva na ehinokandine (18), za razliku od kasnije korištenih CLSI smjernica s drukčijim standardima za interpretaciju MIK-a (19).

Izolati *Candida* spp. su prema testu osjetljivosti bili u svim slučajevima osjetljivi na amfotericin, što govori u prilog tome da je taj antifungik vjerojatno najbolji izbor empirijske terapije u našoj jedinici, a ujedno je i bio najčešći izbor antifungalne terapije. Za izbor eventualne profilakse u bolesnika koji prema prediktivnom modelu ulaze u rizičnu skupinu za kandidemiju rezultati nameću amfotericin kao logičan izbor glede učinkovitosti, no postavlja se pitanje stvaranja rezistencije na antifungike, kao i pitanje troškova i nuspojava. Na žalost, flukonazol ne predstavlja mogući izbor profilakse, jer je u naših bolesnika kandida bila u 46.4% slučajeva rezistentna na flukonazol.

6.6. Klinička slika

Kandidemija je bila simptomatska tj. prezentirala se febrilitetom u 57.1% bolesnika, što je sličan postotak (53.7%) kao u ranijem istraživanju Arslankoylua i suradnika (50). U usporedbi s non-albicans izolatima teška sepsa bila je češća u ispitanika s izoliranom *C. albicans*, no bez statističke značajnosti (p=0.254), vjerojatno zbog malog broja slučajeva.

6.7. Ograničenja studije

Postoji nekoliko ograničenja ove studije.

Zbog restrospektivnog karaktera studije, nedostajalo je određenih adekvatnih podataka u kontrolnoj skupini. Na primjer, zbog nedostatnih podataka u nadzornim kulturama u kontrolnoj skupini, nije adekvatno mogao biti procijenjen utjecaj prethodne kolonizacije kandidom na pojavu kandidemije.

Zbog nižeg broja ispitanika nije bilo moguća adekvatna statistička procjena rizičnih faktora za mortalitet.

Jedno ograničenje je i provođenje studije u samo jednom bolničkom centru, mada se bolesnici primaju iz cijele države. Epidemiologija sistemnih infekcija uzrokovanih *Candida* spp. varira u različitim državama, regijama, ali i bolnicama, ali to je također razlog da se pokušaju dobiti adekvatni podaci i zaključci na lokalnoj razini.

7. ZAKLJUČCI

1. Učestalost kandidemije u PJIL-u Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb je 7.8 slučajeva na 1000 prijema u PJIL i 1.5 slučajeva na 1000 dana hospitalizacije u PJIL-u, što je slično učestalosti u PJIL-u u do sada objavljenoj literaturi.

2. Kandidemija je bila uzrokovana dominantno non-albicans sojevima, specifično *Candidom parapsilosis*, što je trend opisan i u svjetskoj literaturi.

3. Mortalitet direktno povezan s kandidemijom relativno je nizak u odnosu na dosadašnja izvješća u literaturi, što se može povezati s visokim postotkom ispitanika s izolatom *Candide parapsilosis*.

4. Potvrđeni su određeni rizični faktori za kandidemiju u PJIL-u koji su objavljeni u svjetskoj znanstvenoj literaturi, ali su otkriveni i do sada neobjavljeni.

5. Primjena dopamina je rizični faktor za kandidemiju u PJIL-u.

6. Broj monocita nije se pokazao kao laboratorijski biljeg za postojanje kandidemije u PJIL-u.

7. Utvrđena je razlika između primjene antagonista H2 receptora i inhibitora protonske pumpe. Primjena inhibitora protonske pumpe pokazala se kao klinički biljeg povezan s kandidemijom u PJIL-u, a primjena antagonista H2 receptora ne.

8. RACHS-1 bodovna klasifikacija zahtjevnosti kardiokirurškog zahvata kod kongenitalnih srčanih grešaka od 3 boda potvrđena je kao rizični faktor za kandidemiju.

9. Izrađen je jednostavan prediktivni bodovni sustav za procjenu rizika od kandidemije u PJIL-u s tri parametra (primjena >2 antibiotika u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije, prethodna bakterijska infekcija dokazana u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije, trajanje boravka na PJIL-u dulje od 10 dana) koji s granicom od ≥5 bodova ima osjetljivost 95.24%, specifičnost 76.12%, omjer vjerojatnosti (OR) 64.0, 95% interval pouzdanosti (CI) 14.2 – 288.6, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 66.67%, negativnu prediktivnu vrijednost 96.97%, površinu ispod krivulje (AUC - engl. area under curve) 0.931 i p-vrijednost <0.001.

10. Amfotericin je bio najčešće primjenjivan antifungik, a izolati *Candida* spp su prema ispitivanju osjetljivosti bili u svim slučajevima osjetljivi na amfotericin, a najmanje osjetljivi na flukonazol.

11. Na temelju rezultata u perspektivi se potencijalno može utjecati na učestalost kandidemije, primjerice izbjegavanjem rizičnih faktora poput primjene dopamina ili inhibitora protonske pumpe, ili uvođenjem profilaktičkih mjera kod bolesnika koji ulaze u skupinu povišenog rizika prema prediktivnom bodovnom modelu. Smanjenjem učestalosti kandidemije utjecalo bi se na smanjenje mortaliteta i troškova liječenja u PJIL-u.

12. Buduće studije bi trebale imati fokus na prospektivnoj validaciji ovdje prikazanog prediktivnog modela i određivanju preventivnih intervencija za kandidemiju kod bolesnika u PJIL-u.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Kandidemija je jedan od vodećih uzroka sepse u pedijatrijskoj jedinici intezivnog liječenja (PJIL). Svrha ove studije bila je definirati karakteristike kandidemije i rizične faktore za kandidemiju u PJIL-u te predložiti prediktivni model za identifikaciju pacijenata s rizikom. Provedena je retrospektivna studija u kojoj su upareni slučajevi i kontrole u PJIL-u kroz period od 9 godina. Četrdeset i dva slučajeva kandidemije upareno je s 84 kontrolna pacijenta. *Candida parapsilosis* bila je najčešće izolirana vrsta (71.4%). Potvrđeni su neki od ranije dokazanih rizičnih faktora, a otkriveni su i novi poput primjene dopamina ili inhibitora protonske pumpe. Predložen je prediktivni model s tri rizična faktora - primjena >2 antibiotika u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije, prethodna bakterijska infekcija dokazana u periodu do unazad maksimalno 4 tjedna prije kandidemije, trajanje boravka na PJIL-u dulje od 10 dana. Prikazani model mogao bi pomoći u identifikaciji pacijenata koji bi imali koristi od uvođenja profilaktičke antifungalne terapije.

9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

Clinical and laboratory markers for the risk of invasive candidemia in the pediatric intensive care unit

Toni Matić, Zagreb, 2022.g.

Candidemia is one of the leading causes of bloodstream infections in the pediatric intensive care unit (PICU). The aim of this study was to define characteristics and risk factors for candidemia in the PICU setting and propose a predictive model to identify the patients at risk. This was a retrospective matched case–control study in the PICU during a 9-year period. Fourty two cases of candidemia were matched with 84 control patients. *Candida parapsilosis* was the most common (71.4%) species. Previously reported risk factors for candidemia have been confirmed and some new have been detected, specifically use of dopamine and use of proton pump inhibitors. Predictive model for candidemia with three risk factors has been formed - the use of >2 antibiotics in a maximum period of 4 weeks before the candidemia, a previous bacterial infection in a maximum period of 4 weeks before the candidemia and the duration of PICU stay of >10 days. The presented scoring system might help identify patients who would benefit from prophylactic antifungal therapy.

10. POPIS LITERATURE

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 2009; 53(1):41-4.

2. Dutta A, Palazzi DL. Candida non-albicans versus Candida albicans fungemia in the non-neonatal pediatric population. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:664–668.

3. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, i sur. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009;48(12):1695-703.

4. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect. 2002;50:243-260.

5. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis. 2000;181(1):309-16.

6. Mantadakis E, Pana ZD, Zaoutis T. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. Mycoses. 2018;61(9):614-622.

7. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, i sur. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. Mycoses. 2013;56(6):638-45.

8. Agın H, Devrim I, Işguder R, Karaarslan U, Kanık E, Gunay I, i sur. Risk factors for candidemia in pediatric intensive care unit patients. Indian J Pediatr. 2014;81(11):1158-62.

9. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. Pediatrics. 2005;116:61–67.

10. Pemán J, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Rosello EM, Borrell N, Ruiz-Perez-de-Pipaon MT, i sur.. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: A Spanish multicenter prospective survey. J Clin Microbiol. 2011;49:4158–4163.

11. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of Candida parapsilosis as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis. 1998;26(5):1086–8.

12. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2004;5:369–374.

13. Hegazi M, Abdelkader A, Zaki M, El-Deek B. Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt. J Infect Dev Ctries. 2014;624:634–8.

14. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Sánchez-Sousa A, Abraira V, Moreno S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of Candida parapsilosis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:548–552.

15. Bonassoli LA, Bertoli M, Svidzinski TI. High frequency of Candida parapsilosis on the hands of healthy hosts. J Hosp Infect. 2005;59(2):159–162.

16. Normand AC, Gabriel F, Riat A, Cassagne C, Bourgeois N, Huguenin A, i sur. Optimization of MALDI-ToF mass spectrometry for yeast identification: a multicenter study. Med Mycol. 2020;58(5):639-649.

17. Zwirglmaier K. Fluorescence in situ hybridisation (FISH)--the next generation. FEMS Microbiol Lett. 2005;246(2):151-8.

18. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M., Lass-Florl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). Clin Microbiol Infect. 2012;18, e246–247.

19. CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard, 4th ed. CLSI Document M27. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA; 2017.

20. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6:S3–S11.

21. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, i sur. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1813-21.

22. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21:260–263.

23. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. Crit Care Med. 1999;27(5):887-92.

24. Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vassilopoulou M, Sdougka M, i sur. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. Intensive Care Med. 2013;39(12):2188-95.

25. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, i sur. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. Pediatrics. 2009;123:1360-1368.

26. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. Mycoses. 2008;51:248-257.

27. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of Candida parapsilosis bloodstream infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:557-560.

28. Rodriguez-Nunez A. Incidence and mortality of proven invasive Candida infections in pediatric intensive care patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22:477–478.

29. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis. 2005;41:1232–1239.

30. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(Suppl 2):S87-S91.

31. Tortorano AM, Caspani M, Rigoni AM, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. J Hosp Infect. 2004;57:8-13.

32. Motta FA, Dalla-Costa LM, Muro MD, Lenzi A, Picharski GL, Burger M. Risk adjustment for congenital heart surgery score as a risk factor for candidemia in children undergoing congenital heart defect surgery. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:1194–8.

33. Harrington R, Kindermann SL, Hou Q, Taylor RJ, Azie N, Horn DL. Candidemia and invasive candidiasis among hospitalized neonates and pediatric patients. Curr Med Res Opin. 2017;33:1803–1812.

34. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. Intensive Care Med. 2007;33(7):1272–1283.

35. Nallasamy K, Singhi S. Tackling candidemia in pediatric intensive care units… a global concern! Indian J Pediatr. 2014;81(11):1139-40.

36. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000;118(1):146-55.

37. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, i sur. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43(1):25-31.

38. Meyer MH, Letscher-Bru V, Jaulhac B, Waller J, Candolfi E. Comparison of Mycosis IC/F and plus Aerobic/F media for diagnosis of fungemia by the bactec 9240 system. J Clin Microbiol. 2004;42(2):773-7.

39. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care. 2010;16(5):445-52.

40. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, i sur. Early treatment of candidemia in adults: a review. Med Mycol. 2011;49(2):113-20.

41. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis. 1996;22(Suppl 2):S73-88.

42. Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Duty VP, Schwartz-Fulton JT, Fischer JE. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. Surgery. 1982;92:720-7.

43. Spebar MJ, Pruitt BA. Candidiasis in the burned patient. J Trauma. 1981;21:237-9.

44. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. Clin Infect Dis. 1993;17:662-6.

45. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis. 2001;33(12):1959-67.

46. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Jillwin J, Iyer R, i sur. Characteristics, outcome and risk factors for mortality of paediatric patients with ICU-acquired candidemia in India: A multicentre prospective study. Mycoses. 2020;63(11):1149-1163.

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

48. Jordan I, Balaguer M, Lopez-Castilla JD, Belda S, Shuffelman C, Garcia-Teresa MA, i sur. on behalf of the ERICAP Study Group. Per-Species risk factors and predictors of invasive Candida infections in patients admitted to Pediatric Intensive Care Units: development of ERICAP Scoring Systems. Pediatr Infect Dis J. 2014;33: e187-193.

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

50. Arslankoylu AE, Kuyucu N, Yilmaz BS, Erdogan S. Symptomatic and asymptomatic candidiasis in a pediatric intensive care unit. Ital J Pediatr. 2011;37:56.

51. Zaoutis T. Candidemia in children. Curr Med Res Opin. 2010;26:1761–8.

52. Garcia-San Miguel L, Cobo J, Martos I, Otheo E, Muriel A, Pintado V, i sur. Risk factors for candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:576– 80.

53. Singhi S, Deep A. Invasive candidiasis in pediatric intensive care units. Indian J Pediatr. 2009;76:1033–1044.

54. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, i sur. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(12):1119–1124.

55. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. Clinical Infectious Diseases. 1998;26(3):642-645.

56. Hatachi T, Tachibana K, Inata Y, Tominaga Y, Hirano A, Kyogoku M, i sur. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery. Pediatr Crit Care Med. 2018;19(3):237-44.

57. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, Schulte J, van Ackern K, van der Woude FJ, i sur. Clinical review: Immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. Crit Care. 2004;8:485–491.

58. Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. Science. 1988;239:401–404.

59. Kouassi E, Boukhris W, Descotes J, Zukervar P, Li YS, Revillard JP. Selective T cell defects induced by dopamine administration in mice. Immunopharmacol Immunotoxicol. 1987;9:477–488.

60. Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G: Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. Crit Care Med. 1992;20:1644–1649.

61. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, i sur. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med. 2020;21(2):e52-e106.

62. Garcia-Valtanen P, Guzman-Genuino RM, Williams DL, Hayball JD, Diener KR. Evaluation of trained immunity by β-1,3 (D)-glucan on murine monocytes in vitro and duration of response in vivo. Immunol Cell Biol. 2017;95(7):601-610.

63. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2011;11(11):762-74.

64. Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. Clin Drug Investig. 2017;37(7):587-624.

65. Fisher BT, Ross RK, Roilides E, Palazzi DL, Abzug MJ, Hoffman JA, i sur. Failure to validate a multivariable clinical prediction model to identify pediatric intensive care unit patients at high risk for candidemia. J Pediatr Infect Dis Soc. 2016;5(4):458-461.

66. Cavalheiro M, Teixeira MC. Candida Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. Front Med. 2018;3;5:28.

67. Yamin DH, Husin A, Harun A. Risk Factors of Candida parapsilosis Catheter-Related Bloodstream Infection. Front Public Health. 2021;9:631865.

68. Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. Clin Infect Dis. 1995;20(3):571-5.

69. Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9:309–314.

70. Chiu NC, Chung YF, Huang FY. Pediatric nosocomial fungal infections. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1997;28:191–195.

71. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, i sur. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. Mycoses. 2011;54(1):46-51.

72. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, i sur. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients:

the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001;33(2):177-86.

73. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. Med Mycol. 2005;43(3):235-43.

74. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, 8.izd., Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.

75. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:2–8.

76. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. Candida parapsilosis is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:e206–16.

77. van Asbeck EC, Huang YC, Markham AN, Clemons KV, Stevens DA. Candida parapsilosis fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers hands as source, and review of published studies. Mycopathologia.. 2007;164(6):287–293.

78. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, i sur.. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis. 2003;37:634-43.

79. Agrawal C, Biswas D, Gupta A, Chauhan BS. Antibiotic overuse as a risk factor for candidemia in an Indian pediatric ICU. Indian J Pediatr. 2015;82:530–6.

80. Wang K, Lin HJ, Perng CL, Tseng GY, Yu KW, Chang FY, i sur. The effect of H2-receptor antagonist and proton pump inhibitor on microbial proliferation in the stomach. Hepatogastroenterology. 2004;51(59):1540-3.

81. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. Ann Intensive Care. 2012;2(1):6.

82. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. Pediatr Crit Care Med. 2011;12(3):277-81.

83. Watt KM, Gonzalez D, Benjamin DK Jr, Brouwer KL, Wade KC, Capparelli E, i sur. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive Candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(7):3935-43.

84. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, i sur. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49:1–45.

85. Grisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Vardi A, Keller N, Barzilay Z, Paret G. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. Med Sci Monit. 2007 Jun;13(6):CR251-7.

11. BIOGRAFIJA

Toni Matić rođen je 15. siječnja 1979. u Zagrebu. Pohađao je Klasičnu gimnaziju u kojoj je maturirao 1997. godine. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2003. godine.

Pripravnički staž odradio je u Kliničkoj bolnici Merkur. Od 2004. do 2010.g. u funkciji znanstvenog novaka Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju KBC Zagreb. Specijalizaciju iz pedijatrije obavio je od 2006. do 2010. g. na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Po završetku specijalizacije od 2010.g. radi kao specijalist pedijatar u Odjelu za intenzivno liječenje djece Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, a od 2014. godine i u Zavodu za hematologiju, onkologiju i transplantaciju matičnih stanica iste klinike. Postaje uži specijalist intenzivne medicine 2014. godine, a 2017.godine uži specijalist pedijatrijske hematologije i onkologije. Član je Povjerenstva za transplantaciju krvotvornim matičnim stanicama KBC-a Zagreb.

Proveo je više mjeseci na stručnom usavršavanju u pedijatrijskoj jedinici za transplantaciju krvotvornim matičnim stanicama u St.Anna Kinderspittal u Beču i u pedijatrijskoj jedinici za intenzivnu njegu u Deutches Herzzentrum München, u Minhenu.

U suradničkom je zvanju asistent na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od rujna 2019. godine.