

[Type here]



**STUDIM PËR INFEKSIONET FUNGALE TEK
PACIENTËT E IMUNOKOMPROMENTUAR NË QSUT
“NËNË TEREZA”**

Disertacion i paraqitur për mbrojtjen e gradës:

“ Doktor i Shkencave Mjekësore ”

TIRANE 2018

UNIVERSITETI I MJEKËSISË I TIRANËS
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE
PROGRAM I STUDIMIT TE DOKTORATURES

Disertacion

I PARAQITUR NGA:

Znj. NAJADA GJYLAMETI

PER MARRJEN E GRADES SHKENCORE

“DOKTOR”

DEPARTAMENTI I LËNDËVE PARA KLINIKE

STUDIM PËR INFEKSIONET FUNGALE TEK PACIENTËT E
IMUNOKOMPROMENTUAR NË QSUT

“NËNË TEREZA”

Udheheqes shkencor

Prof. Dr. Dhimiter Kraja

MBROHET NE DATEN 09/12/2020 PARA JURISE

1. Prof.Dr. Vjollca Durro.....KRYETAR
2. Prof.Dr. Polikron Celo..... OPONENT
3. Prof.Asc Floreta Kurti..... OPONENT
4. Prof.Asc Hektor Sulaj.....ANETAR
5. Prof Asc Albana Gjyzari.....ANETAR

PASQYRA E LENDES

1.HYRJE	i
1.1 Biologjia e spp Candida.....	i
1.1.1 Historiku.....	i
1.1.2 Morfologjia dhe kolonizimi.....	i
1.1.3 Burimi i infeksionit.	iv
1.1.4 Patogjeneza dhe virulenca.....	vi
1.1.5 Patologjia dhe Histopatologjia.....	viii
1.2 Imunologjia dhe Imunogjenetika në lidhje me infeksionin Candida	
1.2.1 Përgjigjia immune në infeksionin Candida.....	ix
1.2.2 Imunogjenetika në infeksionin Candida.....	x
1.3 Manifestimet klinike dhe faktorët e rrezikut për Candidemi.....	xii
1.3.1 Manifestimet klinike.....	xii
1.3.2 Faktorët e rrezikut për Candidemi.....	xvi
1.4 Vdekshmëria e lidhur me Candideminë.....	xvii
1.4.1 Vdekshmëria.....	xvii
1.5 Diagnoza klinike.....	xvii
1.4.2 Mikroskopia.....	xvii
1.4.3 Kultivimi.....	xviii
1.4.4 Identifikimi i spp Candida.....	xxi
1.4.5 Diagnoza serologjike.....	xxi
1.4.6 Diagnoza molekulare.....	xxi
1.5 Metodën për përcaktimin e ndjeshmërisë antifungale.....	xxii
1.5.1 Testimi i ndjeshmërisë antifungale.....	xxii
1.6 Ekzaminimet Imazherike.....	xxiv

1.8 Strategjitë në trajtimin e Candidemisë.....	xxv
1.8.1 Trajtimi.....	xxv
1.8.2 Profolaksia dhe parandalimi.....	xxvi
1.9 Infeksionet e shkaktuara nga majatë jo Candida.....	xxvi
1.9.1 Infeksionet e shkaktuara nga Cryptococcus spp.....	xxvii
1.9.2 Infeksionet e shkaktuara nga Malassezia sp.....	xxvii
1.9.3 Trichosporon.....	xxviii
1.9.4 Rhodotorula spp.....	xxviii
1.9.5 Blastoschizomyces capitatus.....	xxviii
1.10 Infeksionet e shkaktuara nga funget.....	xxix.
1.10.1 Infeksionet e shkaktuara nga funget e gjinisë Aspergillus.....	xxix.
1.10.2 Funget invasive jo Aspergillus.....	xxxi
2. QELLIMI I STUDIMIT.....	1
2.1 OJEKTIVAT E STUDIMIT.....	2
3. PROJEKTI I STUDIMIT, MATERIALI DHE METODA.....	3
3.1 Projekti i studimit dhe kriteret.....	4
3.2 Metodat Laboratorike.....	5
3.3 Identifikimi fenotipik në nivelin e species.....	5
3.4 Testimi I ndjeshmërisë së spp Candida ndaj Fluconazolit.....	6
3.5 Kolonizimi Candida dhe Indexin e Kolonizimit Candida.....	8
3.6 Vdekshmëria dhe faktorët e rrezikut për vdekshmëri.....	8
3.7 Kolonizimi me funge i duarve të personelit mjekësor.....	8
3.8 Analiza statistikore.....	9

4. REZULTATET.....	10
5. DISKUTIMI.....	60
6. KONKLuzionET.....	71
7. REKOMANDIMET.....	72
8. REFERENCAT	73

TABELA dhe FIGURA

Tabela 4. 1 Karakteristikat demografike të rasteve të përfshirë në studim.....	10
Tabela 4. 2 Shpërndarja e pacientëve në shërbimin e Hematologjisë dhe R. Qëndror sipas moshës.....	11
Tabela 4. 3 Shpërndarja e pacientëve sipas diagnozës klinike në Hematologji dhe R. Qëndror.....	13
Tabela 4. 4 Shpërndarja e rasteve sipas patologjive dhe grupmoshës në Hematologji.....	15
Tabela 4. 5 Shpërndarja e pacientëve sipas ditë qëndrimit në Hematologji dhe RQ.....	16
Tabela 4. 6 Shpërndarja e pacientëve sipas faktorëve të tjerë të rrezikut për candidemi në Hematologji dhe R.Qëndror.....	17
Tabela 4. 7 Dinamika e kolonizimit duke përcaktuar IKC sipas ditëve të observimit.....	19
Tabela 4. 8 Shpërndarja e rasteve me $IKC \geq 0.5$ sipas grupmoshës në Hematologji dhe R. Qëndror.....	20
Tabela 4. 9 Lidhja e kolonizimit me ditëqëndrimin në Hematologji dhe RQ.....	21
Tabela 4. 10 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostres sipas ditëve të observimit në Hematologji.....	23
Tabela 4. 11 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostrës sipas ditëve të observimit në R. Qëndror.....	25
Tabela 4. 12 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në Hematologji.....	27
Tabela 4. 13 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në R. Qëndror.....	29
Tabela 4. 14 Lidhja e kolonizimit me diagnozat klinike në Hematologji dhe RQ.....	31

Tabela 4. 15 Kolonizimi i pacienteve sipas numrit të vendeve të kolonizuara: në Hematologji dhe R. Qëndror.....	33
Tabela 4. 16 Trendi i kolonizimit të pacientëve sipas numrit të spp të Candidës: R.Qëndror dhe hematologji.....	34
Tabela 4. 17 Shpërndarja e spp Candida sipas mostrave klinike tek pacienët në fund të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.....	35
Tabela 4. 18 Shkalla e kolonizimit (ngarkesa e kulturës) me spp Candida sipas ditëve të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.....	37
Tabela 4. 19 Incidenca e candidemisë tek pacientët në Hematologji dhe R.Qëndror.....	39
Tabela 4. 20 Lidhja e candidemisë me ditë qëndrimin e pacientëve në Hematologji dhe R. Qëndror.....	40
Tabela 4. 21 Lidhja e candidemisë me moshën në Hematologji dhe R.Qëndror.....	41
Tabela 4. 22 Lidhja e candidemisë me kolonizimin Candida në Hematologji dhe R. Qëndror...42	
Tabela 4. 23 Lidhja e candidemisë me diagnozat klinike në Hematologji.....	44
Tabela 4. 24 Shpërndarja e rasteve me candidemi sipas faktorëve të rrezikut në Hematologji dhe R. Qëndror.....	45
Tabela 4. 25 Faktorët e Riskut për candidemi. Analiza multivariate.....	47
Tabela 4. 26 Speciet Candida të izoluara nga hemokultura tek pacientët në Hematologji dhe R. Qëndror.....	49
Tabela 4. 27 Shpërndarja e specieve Candida sipas karakteristikave të pacientëve me candidemi në Hematologji dhe RQ.....	51

Tabela 4. 28 Shpërndarja e specieve Candida të izoluar nga hemokultura sipas grupmoshës së pacientëve në Hematologji dhe RQ.....53

Tabela 4. 29 Rezistenca e spp Candida të izoluar nga hemokultura ndaj Fluconazolit sipas shërbimeve të observuara dhe në total.....54

Tabela 4. 30 Vdekshmëria e pacientëve me candidemi. Faktorët e rrezikut. Analiza univariete.....55

Tabela 4. 31 Faktorët e riskut që ndikojnë në vdekshmërinë tek pacientët me candidemi. Analiza Multivariete.....56

Tabela 4. 32 Funget e tjera të izoluar nga mostrat klinike tek pacientët në Hematologji dhe RQ.....58

Tabela 4. 33 Kolonizimi me spp Candida i duarve të personelit mjekësor në Hematologji dhe R.Qëndror.....59

Tabela 4. 34 Vlerësimi i kolonizimit të duarve të personeli shëndetësor duke ju referuar pyetesorit.....60

Tabela 4. 35 Speciet Candida të izoluar nga duart e personelit në shërbimin e Hematologjisë dhe RQ.....61

Figura 4. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë.....	10
Figura 4. 2 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës.....	11
Figura 4. 3 Shpërndarja e pacientëve në shërbimin e Hematologjisë dhe R. Qëndror sipas grupmoshës.....	12
Figura 4. 4 Shpërndarja e pacientëve sipas diagnozës klinike në Hematologji dhe R. Qëndror.....	14
Figura 4. 5 Shpërndarja e rasteve sipas patologjive dhe grupmoshës në Hematologji.....	15
Figura 4. 6 Shpërndarja e pacientëve sipas ditë qëndrimit në Hematologji dhe RQ.....	16
Figura 4. 7 Shpërndarja e pacientëve sipas faktorëve të tjerë të rrezikut për candidemi në Hematologji dhe R. Qëndror.....	18
Figura 4. 8 Vlerësimi i kolonizimit me Candida sp sipas IKC (error bars 95%CI).....	19
Figura 4. 9 Shpërndarja e rasteve me $IKC \geq 0.5$ sipas grupmoshës në Hematologji dhe RQ.....	20
Figura 4. 10 Lidhja e kolonizimit me ditëqëndrimin në Hematologji dhe RQ.....	22
Figura 4. 11 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostrës sipas ditëve të observimit në Hematologji.....	24
Figura 4. 12 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostrës sipas ditëve të observimit në R. Qëndror.....	25
Figura 4. 13 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në Hematologji.....	28
Figura 4. 14 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në R. Qëndror.....	30

Figura 4. 15 Lidhja e kolonizimit me diagnozat klinike në Hematologji dhe RQ.....	32
Figura 4. 16 Kolonizimi i pacienteve sipas numrit të vendeve të kolonizuara: në Hematologji dhe R. Qëndror.....	34
Figura 4. 17 Trendi i kolonizimit të pacientëve sipas numrit me sp të Candidës: R.Qëndror dhe Hematologji.....	35
Figura 4. 18 Shpërndarja e spp Candida sipas mostrave klinike tek pacienët në fund të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.....	36
Figura 4. 19 Shkalla e kolonizimit (ngarkesa e kulturës) me spp Candida sipas ditëve të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.....	38
Figura 4. 20 Incidenca e candidemise tek pacientët në Hematologji dhe R.Qëndror.....	39
Figura 4. 21 Lidhja e candidemisë me ditë qëndrimin e pacientëve në Hematologji dhe R. Qëndror.....	40
Figura 4. 22 Lidhja e candidemisë me moshën në Hematologji dhe R.Qëndror.....	42
Figura 4. 23 Lidhja e candidemisë me kolonizimin Candida në Hematologji dhe R. Qëndror.....	43
Figura 4. 24 Lidhja e candidemisë me diagnozat klinike në Hematologji.....	44
Figura 4. 25 Shpërndarja e rasteve me candidemi sipas faktoreve të rrezikut në Hematologji dhe R. Qëndror.....	46
Figura 4. 26 Faktorët e Riskut për Candidemi. Analiza multivariate.....	48
Figura 4. 27 Speciet Candida albicans dhe spp Candida-jo albicans nga hemokultura në Hematologji dhe RQ.....	49

Figura 4. 28 Speciet Candida albicans dhe sp Candida-jo albicans nga hemokultura në Hematologji.....50

Figura 4. 29 Speciet Candida albicans dhe sp Candida-jo albicans nga hemokultura në R. Qëndror.....51.

Figura 4. 30 Shpërndarja e specieve Candida të izoluar nga hemokultura në lidhje me moshën e pacientëve në Hematologji dhe R.Qëndror.....53

Figura 4. 31 Faktorët e riskut që ndikojnë në vdekshmërinë tek pacientët me candidemi. Analiza Multivariate.....57

Figura 4. 32 Kolonizimi i duarve të personelit mjekësor në Hematologji dhe RQ.....59

SHKURTIMET/AKRONIMET

Infeksionet Fungale Invazive	(IFI)
Candida – jo albicans	(NCA)
Candidoza e Invazive	(CI)
Lavazhi Bronkoalveolar	(LBA)
Likidi Cerebrospinal	(LCS)
Qendra e Kujdesit Intensiv	(QKI)
Reanimacioni Qendror	(RQ, R.Qëndror)
Punonjesit e Kujdesit Shëndetesor	(PKSH)

Leukoza Mieloide Akute	(LAM)
Leukoza Mieloide Kronike	(LMC)
Leukoza Limfoide Kronike	(LLC)
Mielodisplazia	(MDS)
Limfoma Malinje jo Hodghin	(NHL)
Limfoma Malinje Hodghin	(HL)
Ushqyerje Parenterale	(UP)
Infeksione Oportuniste	(IO)
Organizata Europiane për Studimin dhe Trajtimin e Kancerit	(EORTC)
Grupi i Studimit të Mukozave	(MSG)
Aspergilosë Invazive	(AI)
Graft-Versus-Host- Disease	(GVHD)
Sëmundjet Pulmonare Kronike Obstruktive	(SPKO)
Qendra Spitalore Universitare Tiranë	(QSUT)
Diagnoza	(Dg)
Skaner	(CT)
Rezonanca magnetike	(MRI)
Brain Heart Infusion	(BHI)
Agar Dextrosë Sabuoraud	(SDA)
Përqëndrimi Minimal Frenues	(PMF)
Komiteti European për Testimin e Ndjeshmërisë Antimikrobiale	(EUCAST)
Instituti i Standarteve Klinike dhe Laboratorike	(CLSI)
Candida albicans	C. albicans
Candida parapsilosis	C. parapsilosis
Candida tropicalis	C. tropicalis
Candida glabrata	C. glabrata
Candida krusei	C. krusei

PERKUFIZIMET

Candidemia: Një kulturë pozitive e gjakut me një spp të Candidës.

Sëmundje hematologjike malinje: Leukozat, Limfomat dhe Mielodisplazia.

Neutropenia: Numri i qelizave të gjakut Neutrofileve $< 0.5 \cdot 10^9/L$.

Breakpoint: Vlera specifike e PMF në bazë të së cilave mikroorganizmat mund të klasifikohen: N – Të Ndjeshëm, M – Mesatarisht të Ndjeshëm dhe R - Rezistent.

Transformim fenotipik: Transformim nga një formë morfologjike psh një qelizore në një tjetër shumë qelizore.

Ndjeshëm: Niveli i aktivitetit antimikrobik lidhet me suksesin terapeutik.

Mesatarisht i Ndjeshëm: Niveli i aktivitetit antimikrobik lidhet me suksesin terapeutik vetëm kur përdoret një dozë e lartë e agentit antimikrobik.

Rezistent: Niveli i aktivitetit antimikrobik lidhet me një dështim terapeutik.

PMF: Përqëndrimi më i ulët i një agjenti mikrobik që frenon rritjen e një mikroorganizmi. Në bazë të tij përcaktohet agjenti antifungal më i mirë për tu përdorur.

Mirënjohje

Studimi u realizua pranë shërbimit të Mikrobiologjisë në QSUT “Nënë Tereza”.

Se pari doja të falenderoja Udhëheqësin e temes Prof Dr Dhimitër Kraja për mbështetjen dhe energjinë positive. Faleminderit Prof Luli, njohuritë dhe përvoja juaj ishin një vlerë e cmuar.

Doja të falenderoja me gjithë zemër personelin e laboratorit (laborantet) që me përkushtim, dashuri dhe korektësi më kanë mbështetur gjatë gjithë studimit.

Do të theksoja rëndësinë e bashkëpunimit me shërbimin e Hematologjisë dhe Reanimacionin. Qëndror pa të cilin nuk mund të realizohej ky studim.

Në fund mirënjohje dhe falenderim për Familjen time për mbështetjen dhe kurajon e dhënë për ta cuar deri në fund punën e nisur.

RËNDËSIA E STUDIMIT

Ekziston një tendencë për të nënvlerësuar infeksionet fungale ndërkohë që incidenca e tyre tek pacientët e imunokompromentuar po rritur. Kjo rritje ka rezultuar nga rritja e numrit të pacienteve me sëmundje të rënda, nga zbulimi dhe përdorimi i metodave të reja dhe të shpejta diagnostikuese nga zgjatja e jetëgjatësisë dhe infeksioneve kronike.

Tek pacientët e imunokompromentuar të shtruar në spital Candidemia është infeksioni fungal invaziv më i zakonshëm. Megjithëse janë zbuluar agjentë të rinj antifungalë përsëri vdekshmëria prej saj mbetet e lartë. Duke ju referuar studimeve klinike në vit më shumë se 250 000 njerëz në të gjithë botën preken nga Candidemia dhe më shumë se 50 000 vdekje janë të lidhura me Candideminë. Nga mikroorganizmat patogjene që shkaktojnë infeksione në gjak spp Candida zenë vendin e katërt. Për të bërë një identifikim të shpejtë të Candidemisë duhet një indeks i lartë dyshimi dhe një vlerësim të faktorëve të rrezikut që mund të predispozojnë një pacient për të zhvilluar infeksionin. Dyshimi klinik përfshin anamnezën dhe ekzaminimin fizik duke ekzaminuar pacientin për leziona në lëkurë dhe mukoza, kontrollin e të gjitha pajisjeve dhe instrumentave mjekësore, një ekzaminim oftalmologjik të kujdesshëm, kërkimin dhe interpretimin e duhur të ekzaminimeve imazherike dhe marrjen e mostrave të përshtatshme për diagnozën mikrobiologjike. Për fat të keq shenjat dhe simptomat klinike në një pacient me Candidemi nuk janë specifike. Është shumë e vështirë që në një pacient të rrezikuar për infeksion të diferencohet infeksioni bakterial nga ai fungal. Prandaj është shumë i rëndësishëm kordinimi i diagnozës mikrobiologjike me ato klinike, imunologjike, histopatologjike dhe biokimike.

Në Shqipëri nuk ka asnjë referencë të mëparshëm në lidhje me incidencën e Candidemisë tek pacientët e imunokompromentuar. Kjo shërbeu si pikënisje për studimin tonë

1-HYRJE

Vitet e fundit infeksionet fungale të shkaktuara nga funget oportuniste kanë pësuar një rritje të ndjeshme dhe kjo lidhet direkt me rritjen e numrit të pacientëve që janë në rrezik serioz për zhvillimin e infeksioneve fungale. Agjentët etiologjikë më të zakonshëm të infeksioneve fungale kanë qënë *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus* dhe *Cryptococcus neoformans*.^{[1][2]} Por në kohën e sotme ka ndryshuar etiologjia e këtyre infeksioneve, janë shtuar agjentë etiologjike të tjera të cilët dikur konsideroheshin me virulencë të ulur. Këta agjentë fungale përfshijnë speciet *C.jo-albicans*, speciet e tjera *Aspergillus*, majatë oportuniste si *Trichosporon* dhe *Rhodotorula* specie, funget hyaline *Fusarium* dhe *Scedosporium*.^{[1][2]} Këta agjentë fungale tek pacientët e imunokompromentuar mund të shkaktojnë infeksione që mund të variojnë nga infeksione të lokalizuara në lëkurë, në mukoza, në gjak dhe deri në infeksione të përhapura invazive duke prekur organe të rëndësishme të organizmit.^[2]

1.1 BIOLOGJIA E SPECIEVE CANDIDA

1.1.1 HISTORIKU

Fillimet e para të Candidës i gjejmë në formën e vizatimeve dhe hieroglifëve në Egjiptin e lashtë. Përshkrimi i parë i njohur i infeksionit të shkaktuar nga Candida, candidoza orale është gjetur nga Hipokrati në shekullin e V para krishtit.^[3] Përshkrimi i parë i candidozës së gojës në mjekësinë moderne është bërë nga Rosen von Rosenstein në 1771 dhe nga Underwood në 1784, I cili e përshkroi infeksionin si një problem pediatrik. Në 1853 Charles Robin nëpërmjet një mikroskopi pa strukturën e qelizës maja ose filament nga leskrat e lëkurës.

Në 1844 Bennett izoloi maja nga sputumi I një pacienti me TBC, kurse Wilkinson in 1849 nga sekrecionet vaginale.

Në fillim të shekullit të 20 u përshkruan raste të onychomycozës nga Dubendorfer 1904, dermatite nga Jacobi në 1907, candidoza kronike mukokutane nga Forbes në 1923 dhe cistiti nga Rafin në 1910. Më vonë në 1928 Conner përshkroi osteomielitin. Në 1940 Joachim dhe Polayes përshkruan endokarditin. Në vitin 1943 Suthin përshkroi lidhjen midis sistemit endokrin dhe infeksionit Candida. Castellani që në 1912 ishte I pari që sugjeroi mundësinë që spp e tjera të Candidës mund të shkaktojnë procese patologjike.

Nomenklatura e majave të izoluara nga pacientët ka ndryshuar shpesh. Emrat e ndryshëm përfshijnë: *Mycotorula* dhe *Torulopsis*. Emri aktual Candida është propozuar për herë të parë nga botanistja Christine Marie Berkhout në tezën e saj të doktoraturës 1923.

Ky u pranua si emër i gjinisë në Kongresin e Tetë Botanik në Paris në 1954.

1.1.2 MORFOLOGJIA DHE KOLONIZIMI

Karakteristikat morfologjike të qelizës Candida.

Të gjitha speciet *Candida* janë një qelizore në forme ovale (3–5 µm). Sipas klasifikimit të mikroorganizmave ato futen tek eukariotët, janë qeliza me bërthamë të vërtetë, citoplazëm dhe membranë qelizore e cila është e rrethuar nga muri qelizor.

Qeliza ka organelat si: mitokondri, vakuola, sistem retikuloendotelial dhe ribozome.

Muri qelizor është i përbërë nga kitina, glukonet, manane dhe polisaharide komplekse.

Membrana qelizore përmban ergosterol në ndryshim nga qeliza e gjitarëve që përmban kolesterol.

Riprodhimi i qelizave të *Candidës* ndodh me cikle aseksuale (sythëzim) ose seksuale (meiozë).^[4]

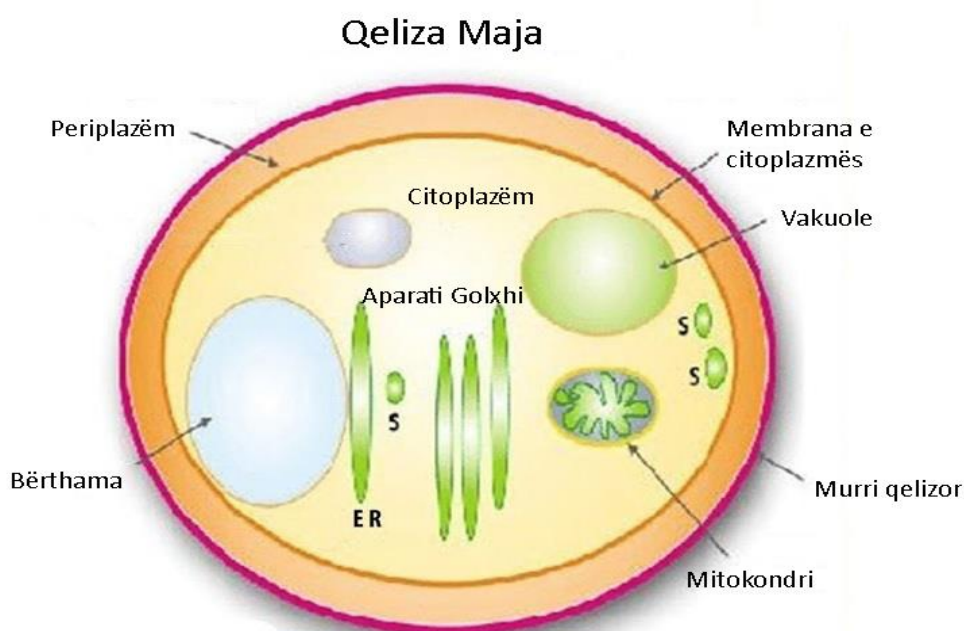


Figura 1.1: Struktura e qelizës maja (*Përshtatur nga Distillique.co.za.2015*).

Gjinia *Candida* përmbledh një numër të madh spp mbi 150 të cilat mund të gjenden kudo: tek njerëzit, gjitarët, insektet, zogjtë, mbeturinat e kafshëve, bimeve, kërpudhat, substratet me përmbajtje sheqeri si mjalti, rrushi dhe produktet e fermentimit.^[5]

Spp *Candida* kolonizojnë lëkurën dhe mukozat e njeriut; traktin gastrointestinal, respirator dhe genitourinar tek njerëzit normalë. Këto specie ekzistojnë si komensalë gjë që tregon virulencën e tyre natyrale të ulur. Por në kushte ose rrethana të caktuara, ato mund të shkaktojnë infeksione që variojnë nga infeksione sipërfaqësore të lëkurës dhe deri në infeksione sistemike të rrezikshme për jetën. Kalimi nga gjendja e kolonizimit në infeksion varet si nga gjendja e organizmit, imuniteti i tij ashtu edhe nga virulenca e spp.^{[2][4][5]}

Rreth 13 spp të *Candidës* njihen si shkatarrë të infeksioneve invazive tek njerëzit dhe më shumë se 90% e tyre shkatohen nga pesë spp: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Speciet më pak të zakonshme që mund të shkaktojnë Candidemi janë: *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*.^{[2][3][4][5]} Rasti i parë me spp *C. auris* është shfaqur në 2009 në Japoni dhe më pas ajo është përhapur edhe në vende të tjera në botë. *C.auris* ka paraqitur rezistencë të lartë ndaj agjentëve fungale dhe për këtë arsye ajo është konsideruar si patogjen multidrag rezistent (MDR).^[6]

Speciet më të rëndësishme mjekësore të gjinisë Candida janë:

Candida albicans, (50% -60%) është specia më e zakonshme e zbuluar nga materialet klinike. Kështu kolonizimi në zgavrën e gojës arin deri në 75% të popullates.^[7]

Ndërkohë që është izoluar më pak se speciet e tjera nga ambjenti. Ajo përbëhet nga dy serotipe: serotipi A është më prevalent se B, por serotipi B shkakton më shumë infeksione tek personat e imunokompromentuar.^{[4][5][8]}

Candida parapsilosis (10% -20%), është shumë e përhapur në natyrë. Kontaminon perfuzionet që kanë përqëndrim të lartë të glukozës dhe në këtë mënyrë shkakton infeksione tek pacientët që janë me kateter qëndror dhe ushqyerje parenterale.^[9] Krijon biofilma tek kateterët. Janë raportuar raste të endoftalmitit pas implantit të lenteve.^[10] Përveç kësaj, analizat in vitro kanë treguar se echinocandinat kanë një përqendrim minimal frenues më të lartë (PMF) kundrejt *C. parapsilosis* se speciet e tjera *Candida*. Rëndësia klinike e këtij konstatimi ende është për t'u përcaktuar.^[11]

Candida glabrata, (15% -20%), është izoluar më shpesh nga kaviteti i gojës dhe nga sekrecionet vaginale të personave të shëndoshë dhe akuzohet sot si shkaktare e Candidemive.^[8] Është patogjeni më i shpeshtë i candidozës vaginale.^[12] Vlerësohet sot si një patogjen emergjent për shkak të rezistencës së lartë ndaj Flukonazolit dhe ulje të ndjeshmërisë ndaj azoleve të tjera.^[13]

Candida tropicalis (6% -12%) kolonizon kavitetin e gojës tek individët asimptomatikë.^[8] Shkakton fungeni sidomos tek pacientët që kanë bërë ndërhyrje kirurgjikale, pacientët me kancer (leucemi) dhe tek ata me transplant të palcës së kockave.^[13] Shkakton osteomielite dhe fungemi tek neonatet si pasojë e kontaminimit me duart e personelit mjekësor.^[14]

Candida guilliermondii (<5%), është izoluar nga ambjenti: pishinat.^[16] uji i detit, rëra, tek disa zogj, kafshë dhe në sipërfaqen e lëkurës së njeriut. Ajo është izoluar edhe në duart e personelit mjekësor.^[15]

Candida kefyr (<5%), është izoluar shumë rrallë në mënyrë sporadike në vaginë, urinë, vesh dhe traktin GI. Ajo shkakton shumë rrallë infeksion.^[8]

Candida dubliniensis, është izoluar më shpesh nga kaviteti i gojës dhe nga sekrecionet vaginale. Është izoluar më shpesh tek pacientët me AIDS.^[17] Gjthashtu është izoluar edhe tek fëmijët e shëndetëshëm.^[18] Ka rezistencë të lartë ndaj Fluconazolit.

Candida lusitaniae (<5%), është izoluar më shpesh tek kafshët me gjak të ngrohte si derrat, zogjtë. Është specia që ka një prevalencë më të ulur nga speciet e Candidave. Përbën rreth 0.64% të të gjithë izolateve *Candida*. Shumë rrallë është izoluar nga mostrat klinike të

pacientëve si sputum, urinë, fece. Ka rëndësi klinike për shkak se ajo mund të jetë thelbësisht rezistente ndaj Amfotericinës B, edhe pse mbetet e ndjeshme ndaj azoleve dhe echinocandinave. ^[19]

Candida krusei (1% -3%), është izoluar shesh nga ambjenti dhe rrallë nga mukozat e individëve të shëndoshë. Shkakton shpesh vaginite. Është e rëndësishme për shkak të rezistencës së saj të brendshëm ndaj Ketokonazolit dhe Fluconazolit. ^{[8][20]}

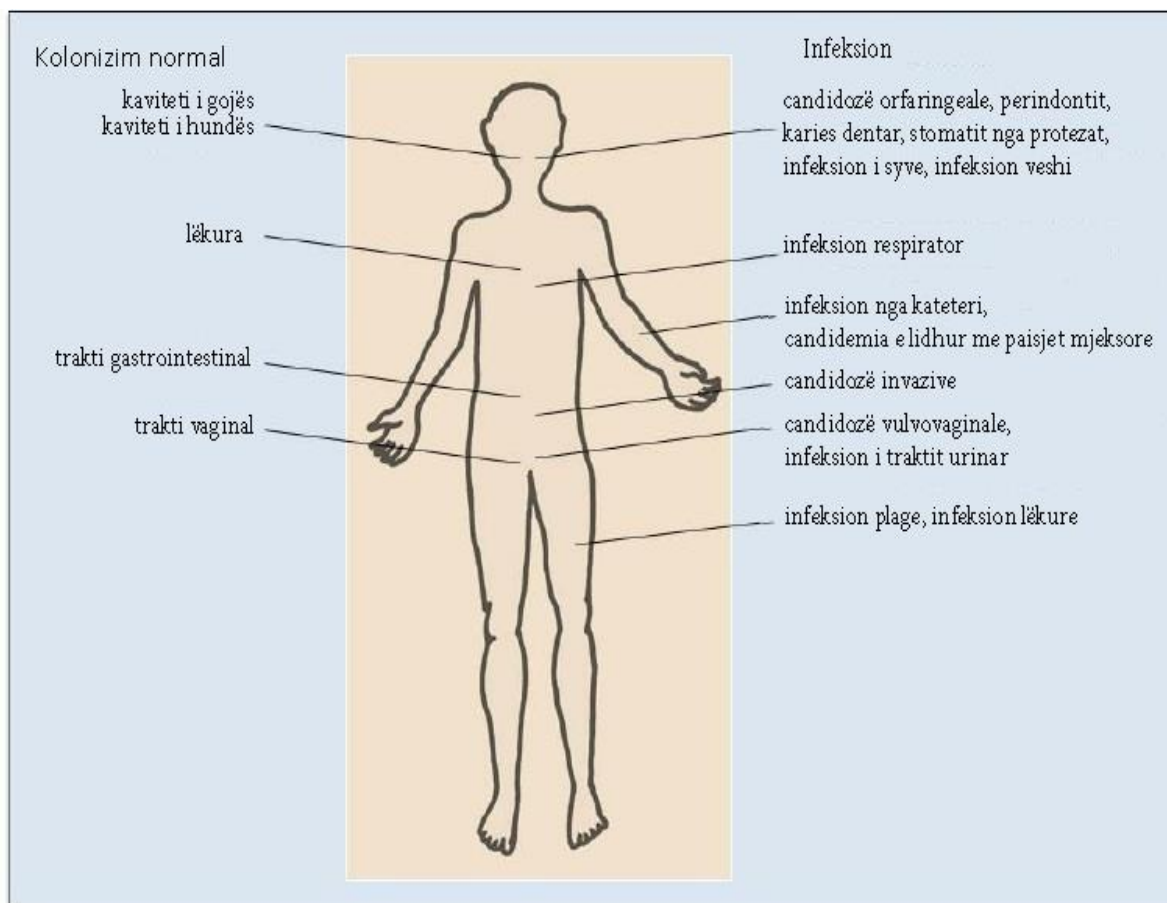


Figura 1.2: Kolonizimi Candida kundrejt infeksionit Candida

(Figura përshatur nga Mayer Willson et al. 2013).

1.1.3 PATOGJENITETI DHE VIRULENCA

Faktorët e virilencës:

Aftësia e specieve të Candidës për të shkaktuar infeksione është e lidhur me një sërë faktorësh ku përfshihen:

1 - Polimorfizmi

2- Kalimi fenotipik-aftësia për të shfaqur dimorfizmin maja-filament,

3- Aftësia për tu aderuar (ngjitur) në inde,

4 – Invazioni,

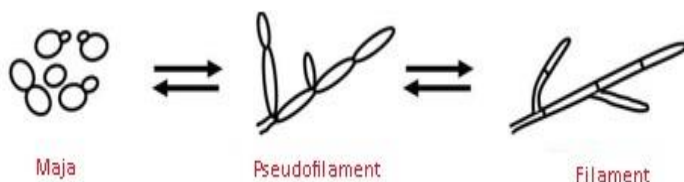
5 - Sekretimi i enzimave (hidrolazave),

5- Aftësia e spp *Candida* për të formuar biofilma,

6 - Përshtatja metabolike,

7 - Përgjigjia ndaj goditjes së nxehtësisë (shokut) dhe stresit oksidativ

1 - *Polimorfizmi*. Sp *Candida* janë pleimorfe. Ato mund të rriten në formë ovale, me syth ose blastospor, me pseudofilamete ose filament të vërteta. Disa spp kur kultivohen në terrenin CMA formojnë klamidospurin. Kushtet e mjedisit ndikojnë në morfologjinë e qelizës, kështu në mjediset me $\text{pH} < 6$ zhvillohet forma maja, në $\text{pH} > 7$ zhvillohet struktura filamentoze. Prezenca e serumit, ose N-acetil-glucosaminës, ndryshimet e temperaturës dhe nivelet e CO_2 favorizojnë formimin e filamenteve.^[21]



2- *Kalimi fenotipik*-aftësia për të shfaqur dimorfizmin maja-filament. Transformimi nga maja-filament quhet kalim fenotipik dhe është i rëndësishëm për patogjenitetin.^[8] Kalimi fenotipik shoqërohet me ndryshimin morfologjik të kolonisë nga kolonie e butë në të ashpër dhe nga e bardhë në të erët. Kalimi ose ndryshimi fenotipik është faktor virulence sepse lidhet me plasticitetin e kërpudhës ose aftësinë e saj për tu përshtatur në vende të ndryshme anatomike të trupit të njeriut.^[30] Ajo është një mënyrë për speciet *Candida* për t'iu përgjigjur ndryshimeve të ambientit duke e ndihmuar për të mbijetuar. Filamentet e *C.albicans* kanë thigmotropizëm (një ndjesi në të prekur) e cila i lejon ata të depërtojnë në sipërfaqen epiteliale duke kaluar barrierat.^[21]

3-*Aftësia e specieve Candida për tu kapur (aderuar) në inde* të ndryshme dhe sipërfaqe pa jetë është konsideruar shumë e rëndësishme për fillim e infeksionit. Ajo është e lidhur direkt me virulencën. Aderimi realizohet nga glukoproteinat e vendosura në sipërfaqen e qelizës të cilat kodohen nga 8 grupe gjenesh (ALS1-7, ALS9). Prej tyre gjeni ALS3 është më i rëndësishëm në aderim. Gjithashtu ai ndikon edhe në formimin e biofilmave.^{[21][22][23]}

4 – *Invazioni*. Realizohet me anën e endocitozës dhe depërtimit aktiv. Geni ALS3 mund të ndihmojë në invazionin e qelizave *Candida* në qelizat epiteliale dhe endoteliale. Një tjetër gjen I rëndësishëm I invazionit është dhe SSA1 i cili kodon proteinat e shokut të nxehtësisë. Këto proteina që ndodhen në sipërfaqen e patogjenit ndërmjetësojnë lidhjet me ligandet e hostit të tilla si E-cadherin në qelizat epiteliale dhe N-cadherin në qelizat endoteliale në mënyrë që qelizat e hostit të gllabërojnë agjentin fungal. Depërtimi aktiv realizohet me anën e një mekanizmi të pa njohur që përfshin filamentet.^{[21][22][23]}

5 - *Sekretimi i enzimave (hidrolazave)*. Spp *Candida* sekretojnë 3 klasa kryesore të hidrolazave: proteazat, fosfolipazat dhe lipazat. Ato kontribuojnë në depërtimin aktiv të patogjenit në brendësi të qelizës. Kështu sekretimi i proteazave (familja e aspartil proteazave SaPs që përbëhet nga 10 antarë) hidrolizojnë proteinat e hostit që janë përgjegjëse në mbrojtjen kundër infeksionit, duke lejuar majatë të thyejnë barrierat e indit lidhor.^[25] Po kështu, fosfolipazat (katër klasa A, B, C dhe D) që prodhohen nga shumica e llojeve të *Candidës* dëmtojnë qelizat dhe konsiderohen faktor i rëndësishëm në invadimin e indeve.^[26] Kurse për Lipazat (LIP 1-10) studimet tregojnë se tek shtamet ku ato mungojnë virulenca është më e dobët.

6 - *Aftësia e spp Candida për të formuar biofilma* në kateter, proteza dhe në sipërfaqe qelizore është një faktor tjetër i rëndësishëm virulence. Kateterët dhe sipërfaqet qelizore janë substrate të zakonshme. Formimi i biofilmave është një proces sekuencial që përfshin aderimin në një substrat, shumëzimin, formimin e filamenteve dhe formimin e një matriksi ose mbështjellë të jashtme në të cilën spp *Candida* mund të qëndrojnë të mbrojtur për një kohë më të gjatë. Më pas qelizat maja mund të shkëputen nga biofilmi duke bërë të mundur aderimin e ri dhe formimin e biofilmave në një vend tjetër. Këto biofilma janë rezistente ndaj agjentëve antimikrobialë dhe neutrofileve, sepse të dyja e kanë të vështirë të depërtojnë në biofilm.^{[8][21][24][27][29]}

7 - *Përshtatja metabolike* është thelbësore për mbijetesën e kërpudhave duke luajtur një rol në virulencë.^[21] *Candida* ndodhet zakonisht në mikroflorën e traktit gastrointestinal tek individët e shëndetshëm dhe ky mjedis përmban lëndë ushqyese të mjaftueshme. Në kushtet e infeksioneve do të ndryshojnë dhe nivelet ushqimore. Si pasojë funget mund ti nënështrohen adaptimit metabolic sic janë glikoliza e tyre, glukoneogjeneza dhe gjendja e urisë. Psh në rastin e *Candidemisë*, *Candida* infekton gjakun I cili është I pasur me glukozë (6–8 mM). Sheqernat janë lëndë të preferuara për *Candidën*. Por ajo mund të fogocitohet nga nje neutrophil ose makrofag dhe në këtë rast kalon në përgjigjen e urisë duke aktivizuar ciklin e glikoksilatit. Për shkak të këtij fleksibiliteti spp *Candida* mund të infektojnë pothuajse cdo organ nëpërmjet gjakut. Në mëlcë kërpudhat kanë lidhje me glikogjenin i cili është burimi kryesor për molekulat e glukozës. Kurse indet e tjera kanë përqëndrime më të vogla të glukozës dhe kërpudhat gjejnë metabolite të tjera alternative duke përdorur aminoacidet, proteinat, lipidet dhe fosfolipidet.^[21]

8 - *Përgjigjia ndaj goditjes së nxehtësisë (shokut) dhe stresit oksidativ* është një reagim i organizmit të gjallë në kushtet stresuese sic është temperatura e lartë, uria dhe stresi oksidativ. Strese të tilla mund të shkaktojnë shpërthim dhe grumbulim të proteinave jo specifike duke cuar deri në vdekje të qelizave.^[21]

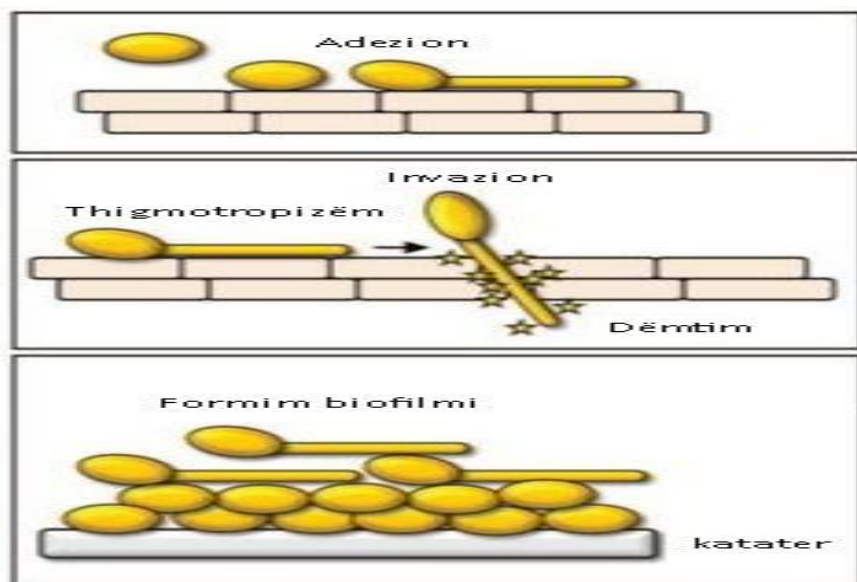


Figura 1.5: Pamje e mekanizmit të patogjenezës në infeksionin e shkaktuar nga spp *Candida* (Përshatur nga Mayer dhe Wilson et al 2013) ^[8].

Në figurë janë paraqitur skematikisht disa faza të zhvillimit të infeksionit nga spp *Candida*: Aderimi në sipërfaqen qelizore, invazioni dhe formimi i biofilmit në sipërfaqen e një kateteri.

1.1.4. PATOGJENEZA E CANDIDOZES

Mekanizmat me anën e të cilave spp *Candida* shkaktojnë Candidemi përfshijnë tre ngjarje kryesore: Kolonizimin e mukozës së zorrëve me spp *Candida*, deficit në numër dhe funksion të qelizave fagocitare dhe prishje të balancës mukozale të zorrës.

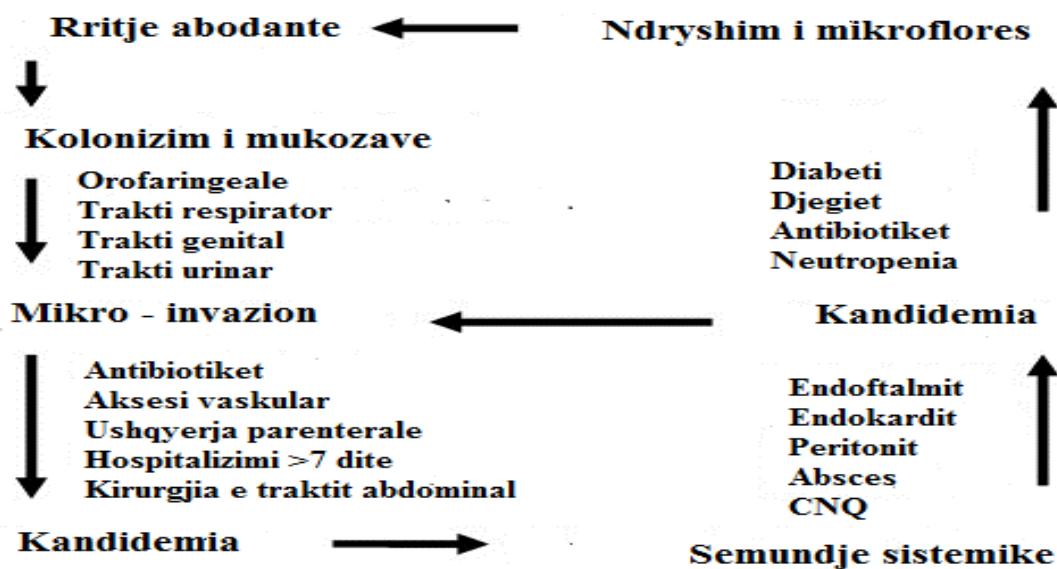


Figura 1.2 Patfiziologjia e Candidemisë dhe Candidozës invasive (Përshtatur nga Philippe Eggimann).

Candida është një komensal human kështu që burimi i infeksionit në shumicën e rasteve është endogjen.^[31] Nga trakti GI speciet Candida mund të kalojnë në qarkullimin e gjakut pas dëmtimit të mukozës dhe përhapen me rrugë hematogjene në organe të ndryshme, duke shkaktuar infeksion të shpërndarë. Candida mund të jetë në gjendje të kalojë paprekur mukozën e traktit GI pas një rritje të jashtëzakonshme abodante, e cila mund të rezultojë nga prishjet e ekulibrit të florës mikrobiale për shkak të trajtimit me antibiotikë me spektër të gjerë, nga kimioterapia, ndërhyrjet kirurgjikale dhe trauma të tjera.^[31]

Megjithatë candidoza mund të ndodhë edhe nga burime ekzogjene: gjatë procedurave invazive (vendosja e kateterëve dhe kontaminimi i tyre) dhe kolonizimi i duarve të personelit të kujdesit shëndetësor. Kolonizimi i lëkurës dhe mukozës mund të kolonizojë kateterin dhe të formojë biofilma.^{[32][33]} Candida mund të shpërndahet përmes rrjedhës së gjakut duke shkaktuar Candidemi ose infeksione sekondare në organe të tjera. Këto infeksione të indeve të thella mund të shkaktojnë përsëri Candidemi.^[34]

Pasi Candida hyn në gjak qoftë nga burime ekzogjene ose endogjene, mikroorganizmat duhet të aderohen në sipërfaqen endoteliale të enëve gjakut para se të shpërndahen në inde.^[35] Ky proces përfshin endocitozën, invazionin endotelial dhe përgjigje ndaj patogjeneve pushtues të shprehur me prodhimin e citokinave proinflammatorë, si TNF- α ose interleukin (IL) -6.^[36]

Transmetimi nga një person tek një tjetër nuk është një mekanizëm i patogjenezës së Candidozës. Ai është vënë re kryesisht në mukozën e gojës tek të porsalindurit nga nëna

me candidozë vaginale ose vërejtur shumë rrallë në transmetimin seksual nga pacientet me vaginite tek partnerët e tyre meshkuj.

1.1.5 PATOLOGJIA DHE HISTOPATOLOGJIA

Shumë specie Candida, sidomos *C.albicans*, janë pjesë e mikroflorës normale të sipërfaqeve të ndryshme mukozale. Si pasojë patologjia e shkaktuar nga këto majave është rezultat i një ose më shumë faktorëve predispozues themelore të cilat:

- pengojnë në shkallë të ndryshme përgjigjen imune ndaj këtyre mikroorganizmave (sëmundjet metabolike, AIDS, kimioterapia, imunosupresioni).
- prodhojnë një çekuilibër, në favor të mikroflorës fungale (preparatet antibakteriale),
- dëmtojnë integritetin e lëkurës (kirurgjia, kateterët intravenoze).

Shfaqja makroskopike dhe mikroskopike e lezioneve të shkaktuara nga speciet Candida, është e ndikuar kryesisht nga ndërveprimi i tre faktorëve:

- 1 -vendi i infeksionit,
- 2 -patogjeniciteti e mikroorganizmit infektues dhe në një masë më të vogël specia e tij,
- 3 -gjendja e sistemit imunitar të strehuesit.

Si pasojë, karakteristikat patologjike dhe histopatologjike të infeksioneve Candida janë shumë të ndryshueshme: I njëjti mikroorganizëm mund të shkaktojë leziona patologjike të ndryshme në pacientët me sistem imunitar të dëmtuar dhe ata që janë në gjendje imunosupresioni.^{[52][53]}

1.2 IMUNOLOGJIA DHE IMUNOGJENETIKA

1.2.1 PERGJIGJIA IMUNE NE INFEKSIONIN CANDIDA.

Në përcaktimin e antigjeneve të Candidës në radhë të parë të *C. albicans* shumica e studimeve, lidhen me përbërjen e murit qelizor. Këto studime tregojnë se kompleksi i mannoproteinave veçanërisht polisakaridet e murit qelizor të Candidës, janë komponenti kryesor antigjenik. U bë e qartë se, përveç polisakarideve të njohur tradicionalisht, të tjera komponente të tilla si kitinat dhe glikolipidet mund të jenë konsideruar përbërës të rëndësishëm të murit qelizor. Glycosyl phosphatidyl inositol (GPI) është gjetur se luan një rol në ankorimin e proteinave për polimerë të murit qelizor (Fonzi1999).

Sistemi i lindur i mbrojtjes së njeriut kundër infeksionit Candida përfshin sipërfaqen e padëmtuar të lëkurës dhe mukozës, faktorë humorë jospecifike dhe sistemin imunitar humoral dhe qelizor (Greenfield 1992).

Vija e parë e mbrojtjes është lëkura dhe mukoza.^[24] Faktorët e rrezikut që rrisin ndjeshmërinë për këtë lloj infeksioni, përfshijnë:

- ndryshimet e florës mikrobike,
- trauma të lëkurës / mukozës,
- ndryshimet hormonale që ndikojnë në integritetin e lëkurës,
- dhe / ose prania e tepërt e karbohidrateve në sipërfaqe, si tek diabetikët.

Lëkura përveç funksionit të saj si një barierë, posedon një aktivitet inflamator imunologjik.^[37] Aktiviteti imunologjik përfshin qelizat specifike të lëkurës, qelizat epidermike të Langerhansit dhe keratinocitet të cilat mund të funksionojë si qeliza njohëse të antigjenit, të angazhohen në fagocitozë dhe/ose të prodhojnë citokina të ndryshme.^[37] Qelizat epiteliiale dhe endoteliiale nuk janë qeliza immune klasike. Ato janë pengesa të rëndësishme për agjentet infektive.

Kështu dëmtimet e lëkurës mund të konsiderohet si një faktor rreziku për zhvillimin e candidozës sistemike.

Faktorë të tjerë joimunë jospecifik të cilë luajnë një rol të mundshëm në mbrojtje I atribuohen proteinave lidhëse të hekurit, të tilla si transferina ose laktoferina.^[38]

Vija e dytë e mbrojtjes, e cila vjen në veprim pas depërtimit fungal, përfshin fagocitozën dhe aktivizimin e qelizave të ndryshme dentritike si neutrofilet, monocitet, makrofagët dhe qelizat NK (vrasës natyrale). Këto qeliza shërbejnë si roje portash duke koordinuar sistemin imunitar të lindur dhe të fituar. Nëpërmjet prezantimit të Agj ato aktivizojnë sistemin për ndihmë kur është e nevojshme.^[39]

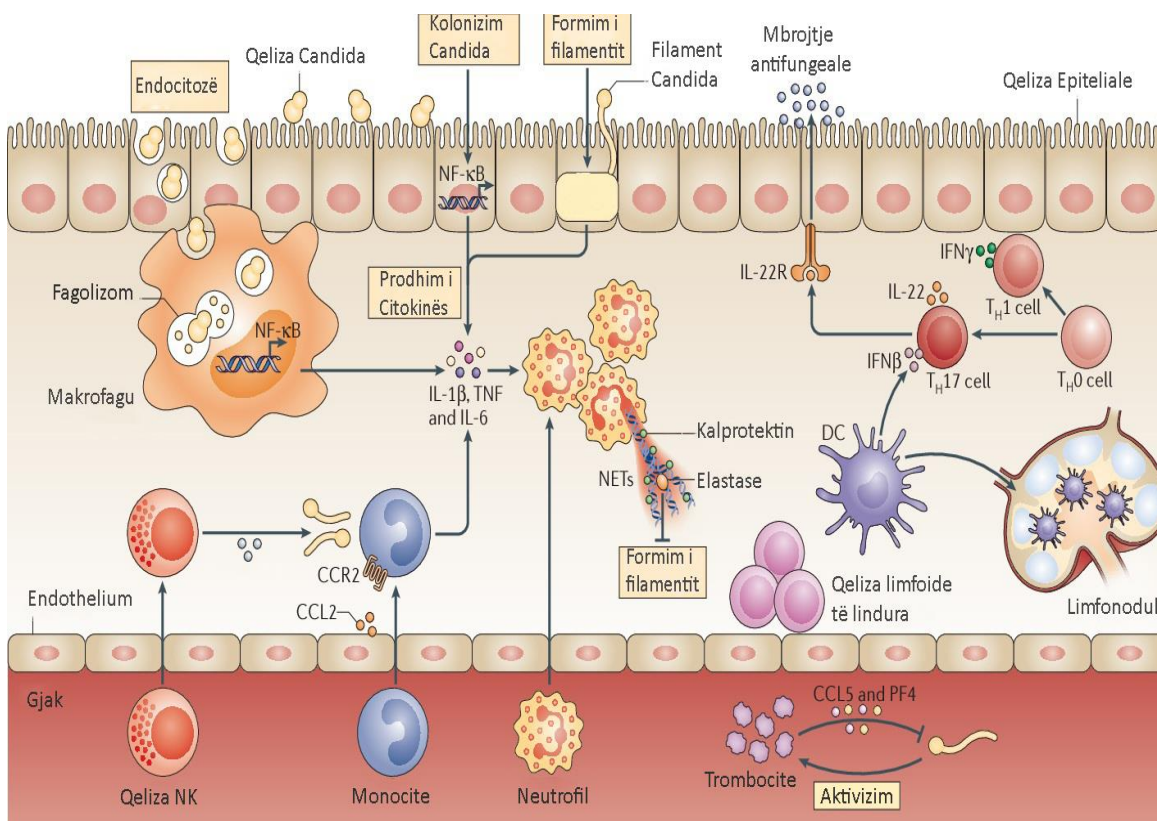


Figura 1.3: Pasqyra e mekanizmave imune në infeksionin e shkakuar nga spp *Candida*. (Figura e përshtatur nga Netea, Joosten et al. 2015)

Shumica e kërpullave zbulohen dhe shkatërohen brënda disa orësh nga sistemi imunitar I lindur dhe mekanizmat e tjerë të mbrojtjes të ndërmjetësuar nga fagocitetet dhe opsoninat përmes receptorëve PRRs njohës të modelit në sipërfaqen e neutrofileve, monociteve, makrofagëve. Këto mekanizma veprojnë menjëherë dhe janë hapat e para që infeksioni të mos përparojë. [38][329]. Nëse kërpudhat kalojnë këtë vijë mbrojtëse, sistemi imun i fituar do të përgjigjet duke aktivizuar qelizat CD4+T ndihmëse. Qelizat Th nëpërmjet citokinave që lëshojnë ndikojnë në diferencim në qeliza Th1, qeliza të efektit Th17, qeliza Th2, qeliza T regulluese (Treg) dhe në qeliza B. Të gjitha qelizat nuk stimulohen njëkohësisht. Qelizat Th sulmojnë në mënyrë specifike patogjenin dhe nxisin qelizat e kujtesës për të parandaluar infeksionin e përsëritur. Ato lëshojnë citokonat me dy veprimet aktivizues dhe frenues për fagocitetet për të përmirësuar ose dëmtuar funksionin e tyre. [39][40]

Qelizat dendritike DC janë qelizat që prezantojnë antigjenin. Ato janë të shpërndara në inde nën shtresën mukozale. Ato fagocitojnë dhe vrasin speciet e ndryshme të *Candidës* pasi ato kanë receptore të vecantë për secilin. Ato i njohin qelizat e majave nëpërmjet përbërësve të murit qelizor. Qeliza DC udhëtojnë në drejtim të nyjeve limfatike ku takohen me qelizat T. Nëpërmjet citokinës IL-12 dhe gamma interferonit ato shkaktojnë diferencimin e qelizave CD4+T në përgjigje Th1 dhe Th17. [38] [39] [40]

Përveç neutrofileve, Candidoza sistemike mund të aktivizojë trombocitet që mund të prodhojnë CCL5 dhe faktorin e trombociteve 4 (PF4), të cilat të dy kanë aktivitet anti-Candida.

Neutrofilet konsiderohen qelizat më të rëndësishme të imunitetit të lindur për rolin që kanë në kontrollin e hershëm të infeksionit nga Candida në rrymen e gjakut. Mekanizmi kryesor mbrojtës i tyre është fagocitoza.^[39]

Monocitet dhe makrofagët vrasin gjithashtu qelizat e Candidës por janë më pak efikase sesa neutrofilet. Ato luajnë një rol të rëndësishëm në hapat e para të infeksionit sistematik nga Candida. Ashtu si qelizat CD ato njohin patogjenin nga përbërsit e murit qelizor

Aktiviteti PMN është i një rëndësie vendimtare në mbrojtje kundër formave të thella të infeksioneve Candida dhe mund të gjykohet nga të dhënat epidemiologjike që tregojnë një rritje të këtyre infeksioneve tek neutropenikët.^{[38][39][40]}

Limfocitet T të lidhura me përgjigjen imune kanë rol të rëndësishëm në mbrojtje kundër formave të candidozës mukokutane. Pacientët me mangësi të limfociteve T, të tilla si pacientët me SIDA, janë veçanërisht të prirur për këto infeksione.^{[41][42]}

Një element tjetër i sistemit imunitar humoral, i përfshirë në mbrojtje është aktivizimi i kaskadës së komplementit.^{[42][43]}

Ekspozimi ndaj llojeve të Candidës stimulon dy përgjigjet; humorale dhe qelizore. Antitruapat anti-Candida janë zbuluar në infeksionet eksperimentale të kafshëve, tek njerëzit me infeksione natyrale të fituara si dhe tek individët e shëndetshëm, bartësit. Antitruapat e zbuluar janë të klasave IgG, IgM, IgA dhe IgE.^[44]

IgG dhe IgM janë gjetur në përgjithësi në serumet e pacientëve me forma të rënda të candidozës, përveç pacientëve që janë me imunosupresorë dhe nuk janë në gjendje të nxisin një përgjigje imune. Antitruapat IgG dhe IgM gjithashtu mund të gjenden në format e candidozës mukokutane si dhe tek bartësit asimptomatike.^[45]

Antitruapat IgE janë gjetur në serum dhe lëngje të tjera të trupit në situata të lidhur me alergji. Përveç matjes së antitruapave IgE në serum dhe në lëngje të tjera të trupit me testet serologjike këto antitruapa mund të zbulohen nga testimi i lëkurës me një Ag Candida. Injektimi në lëkurë i një Ag Candida mund të zbulojnë një lloj hypersensitivitet të menjëhershëm. Reagimi rezulton në paraqitjen e një shpërthimi si eritemë në vendin e vaksinimit 20-30 minuta pas vaksinimit prove.^[46]

Një vëzhgim interesant ishte bërë nga Witkin i cili vuri në dukje praninë e antitruapave IgE në gratë me vaginite, duke treguar një rol të mundshëm ose lidhjen e hiperndjeshmërisë në patogjenezën e infeksionit vaginal.^[46]

Antitruapat IgA janë gjetur në serum dhe sekrecionet vaginale të pacientëve me vulvovaginite nga Candida. Megjithatë, ndryshimet në titrin i antitruapave IgA tek pacientët në krahasim me ato të individëve të shëndetshëm, ose tek ata me kolonizimin Candida, nuk janë të mjaftueshme për të lejuar përdorimin të këtij lloji antitrupi si një mjet i besueshëm diagnostik për candidozën vaginale.^[47]

1.3 MANIFESTIMET KLINIKE DHE FAKTORET E RREZIKUT.

1.3.1 MANIFESTIMET KLINIKE

Candidoza mund të shkaktojë një spektër të gjerë sindromash klinike. Shfaqjet klinike mund të ndryshojnë në varësi të llojit të infeksionit dhe shkallës së imunosupresionit. ^{[8][24]}

1-Candidoza e mukozave: Zakonisht mund të shfaqet si candidozë orofaringeale, stomatitis, kelit, glosit, candidoza vulvovaginale, balanit, ezofagit.

2-Candidoza e lëkurës: Mund të zhvillohet si intertrigo, paronychia, candidoza perianale, candidoza mukokutane kronike, candidoza kutane e lindur, rashi i pelenave, erozioni interdigital, onychomycosis. ^{[8][54]}

3-Candidoza sistemike: Mund të manifestohet në dy forma: candidemia dhe candidoza invazive.

Candidemia është infeksioni më i shpeshtë invaziv i shkaktuar nga spp Candida. Ato janë aktualisht mikroorganizmi i katërt më i zakonshëm i izoluar në kulturat e gjakut. Candidemia mund të paraqitet me një gamë të gjërë manifestimesh klinike duke filluar nga asimtomatike në një infeksion specifik lokal dhe deri në infeksion të përhapur të shoqëruar me dështim multiorganor. ^{[24][55]}

Candidoza invazive mund të përkufizohet si një infeksion multiorganor ku candidemia mund të jetë e përfshirë, edhe pse kulturat e gjakut jo gjithmonë rezultojnë pozitive

Klinikisht paraqitet me ethe (temperaturë) që nuk reagon me gjithë trajtimin me antibiotikë të spektrit të gjerë, leziona makronodulare në lëkurë (në rreth 10%), endoftalmit (në rreth 10% -28%) dhe herë pas here shok septik (hipotension, takikardi, takipne). ^{[55][56][57][58][59]}

Hapi i parë në zhvillimin e candidemisë është kolonizimi i sipërfaqeve mukokutane, prania e faktorëve të rrezikut që cojnë në invazionin e Candidës në qarkullimin e gjakut. Candidoza invazive ndodh si rezultat i përhapjes me rruge hematogjeni në vende ose organe sterile, ose përmes traumave në lëkurë ose në traktin intestinal. Në parim të gjitha organet mund të preken. Candidemia mund të cojë në zhvillimin e infeksioneve fokale persistentë prandaj duhet të bëhet kujdes në ekzaminimin e organeve të cilat mund të preken nga infeksioni. Shënjat klinike mund të shfaqen në varësi të organit të prekur. ^{[55][56][57][58][59]}

Endoftalmiti nga Candida: Candidoza e syrit është raportuar deri në 16%. Dy shkaqet kryesore të endoftalmitit janë: ekzogjene dhe endogjene. Endoftalmiti ekzogjen është i lidhur me ndonjë aksident ose mund të jetë jatrogjenik (postoperatore) duke shkaktuar dëmtim të syrit dhe futjen e mikroorganizmave nga mjedisi. ^[60]

Endoftalmiti endogjen rezulton nga përhapja hematogjene. Ajo është gjetur në 10%-28% të pacientëve me candidemi. Është e rëndësishme të theksohet se endoftalmiti hematogjen është një tregues i CI. Manifestimet kryesore përfshijnë: dhimbje të syrit, fotofobi, ulje të

mprehtësisë së pamjes me një ndjenjë sikleti, scotoma. Ekzaminimi fizik zbulon ethe. Ekzaminimi i fundus okuli zbulon një lezion të bardhë “top pambuku” në vitreusin e pasëm me kufij të dallueshëm. Lezionet klasike janë të mëdha të bardha, që krijojnë një mjegull të dendur. Lezionet janë 3 dimensionale dhe shtrihen brënda trupit të qelqtë deri në sipërfaqen korioretinale. Ato mund të jenë të vetme ose të shumëfishta.^[60]

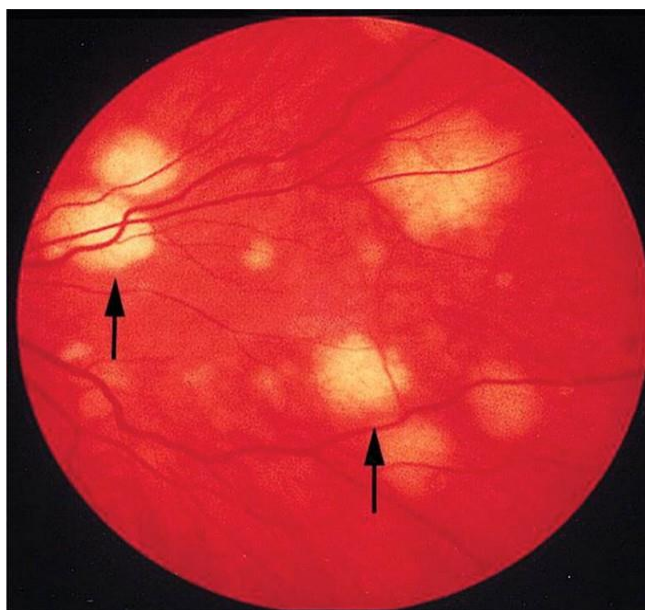


Figura 1.6: Endoftalmiti nga Candida. (Burimi i fotos nga Courtesy of carol Kauffman, MD graphic 58685 version 3).

Në foto vihen re disa leziona të bardha të ngjashme me top pambuku në sipërfaqen korioretinale tregues i endoftalmitit nga spp Candida.

Endokarditi: Endokarditi nga spp Candida është raportuar me pak se 2% të të gjitha rasteve infektive të endokarditit.^{[58][59][61]} Frekuenca e endokardit është rritur kohët e fundit nga speciet Candida. C. albicans dhe C. parapsilosis (> 60% e rasteve), janë shkaku më i zakonshëm i endokarditeve fungale. Valvula e aortës dhe ajo mitrale janë më shpesh të përfshira. Endokardit mund të jetë ekzogjen (për shkak të inokulimit direkt gjatë operacionit) ose endogjen (për shkak të shpërndarjes hematogjene). Endokarditi nga Candida është i lidhur me 4 faktorë të rrezikut, duke përfshirë përdorimin intravenoz të heroines dhe barnave të tjera (shpesh infeksioni lidhet me C. parapsilosis), tek pacientët me candidemi të zgjatur, kimioterapia, proteza e valvolave (rreth 50%), dhe përdorimi i zgjatur i kateterëve venozë qëndror.^[63] Ekzaminimi fizik zbulon një gamë të gjerë të manifestimeve shenja klinike që ngjasojnë me ato të endokarditit bakterial duke përfshirë temperaturën e lartë në prani të antibiotikëve, hipotension, shok, emboli të mëdha septike në organet kryesore, ndryshim ose murmuritje të zemrës. Vegjetacioni i valvolave është më i madh se në endokarditin bakterial dhe mund të shkaktojë embolizëm periferik dhe për këtë arsye rekomandohet ndërhyrja kirurgjikale.^{[61][62]}

Candidoza hepatosplenike: Candidoza hepatosplenike ose kronike e diseminuar shihet tek pacientët me sëmundje malinje hematologjike sidomas pas neutropenisë. Karakteristika klinike më e zakonshme është ethja, temperatura shumë e lartë, dhimbja e barkut kryesisht në kuadratin e sipërm të djathtë e shoqëruar me nauze dhe të vjella. Candidemia pothuajse asnjëherë nuk është e pranishme në këtë fazë. ^{[24][54][55][58]}

Candidoza e veshkave: Kjo është shpesh pasojë e candidemisë ose candidozës invazive. Klinikisht manifestohet me ethe që nuk reagon me antibiotikë të spektrit të gjerë. Shpesh, pacientët janë asimptomatike dhe diagnoza është bërë me një analizë urine dhe me një biopsi të veshkave. Më shpesh ajo është diagnostikuar me autopsi. ^{[24][56][57][58][64]}

Infeksionet e SNQ: Janë më të rralla dhe të vështira për tu diagnostikuar. Infeksioni mund të jetë ekzogjen ose endogjen. Infeksionet ekzogjene ndodhin pas operacioneve, traumave, punkcioneve lumbare kurse infeksionet endogjene nga përhapja hematogjene dhe përfshin parenkimën e trurit duke krijuar abscese të shumta të vogla. ^[24]

Infeksionet e SNQ janë gjetur shpesh tek pacientët e hospitalizuar për periudha të gjata në RQ. Spektri i këtij infeksioni përfshin: meningitin, vaskulitin granulomatoz, mikroabscese difuze të trurit, aneurizëm mikotik, temperaturë që nuk reagon nga përdorimi i antibiotikëve me spektër të gjerë, ndryshime të gjëndjes mendore, ngurtësim të kolonës, konfuzion, komë. ^{[24][57][58][65]}

Artriti, osteomieliti, ostokondriti dhe mioziti: Infeksionet musculoskeletike dikur të rralla, kohët e fundit janë bërë shumë më të zakonshme, ndoshta për shkak të rritjes së frekuencës së candidemisë dhe CI. Vendi më i zakonshëm është gjuri dhe kolona vertebrale. Infeksioni është i ngjashëm me infeksionet bakteriale. Mënyra e infektimit është endogjene dhe ekzogjene. Pacienti është shpesh asimptomatik por mund të ketë dhe dhimbje të lokalizuara në vendin e prekur, skuqje, deformim të kockave, dhe ndonjëherë prezencën e një fistule që drenohet. ^[24]

Peritoniti nga Candida: Shpesh herë nga anamneza e pacientit zbulohet një kirurgji e traktit gastrointestinal, një perforacion apo dializë peritoneale. Candida tenton të përhapet në gjak në vetëm 15% të rasteve. Gama e manifestimeve është e gjerë dhe përfshin të dridhura, dhimbje barku dhe krampe, të përziera, të vjella, dhe kapsllëk. Izolimi i llojeve Candida nga likidi peritoneal në pacientët kirurgjikale duhet të vlerësohet me kujdes. Në ekzaminimin fizik vihet re: temperaturë, fryrje dhe dhimbje të barkut, mungesë të gurgullitjeve të zorrës, masë të lokalizuar. ^{[24][57][58][66][67]}

1.3.2 Faktorët e rrezikut që lidhen me Candideminë dhe Candidozën invazive

Faktorët e rrezikut që lidhen me Candideminë dhe Candidozën invazive janë të njohura mirë dhe nuk kanë pësuar ndonjë ndryshim gjatë viteve të fundit. Rreziku i Candidemisë është më i lartë tek moshat ekstreme: të porsalindurit dhe të moshuarit. Në disa studime rritja e moshës është raportuar si një faktor i pavarur i rrezikut për Candidemi. ^{[55][56][57][72][73]} Në disa raste burim i infeksionit lidhet me prezencën e një kateteri intravaskular të kolonizuar ose është e lidhur me peritonitin dhe me ndërhyrjet kirurgjikale.

Në shumicën e rasteve faktori kryesor i rrezikut është kolonizimi me spp Candida si parakusht për zhvillimin e infeksionit të mëvonshëm. ^{[24][55][56][57]}

Disa faktorë të tjerë të rrezikut janë të lidhur me kujdesin mjekësor si përdorimi i antibiotikëve dhe kortizonikëve. Sidomos përdorimi afatgjatë i antibiotikëve me veprim ndaj baktereve anaerobe.

Neutropenia është një nga faktorët e rrezikut për Candidemi pasi neutrofilet janë faktorët kryesorë në mbrojtjen ndaj agjentëve fungale. ^{[28][29][47]}

Kateterët venozë qëndrorë dhe kateterët e tjerë janë paisje vaskulare që janë shumë të domosdoshme në një qëndër të kujdesit intensiv, prandaj prania e tyre rrit rrezikun për Candidemi. ^{[55][59][56][57][58][59]}

Kimioterapia, terapia imunosupresive dhe kortikosteroidet që shkaktojnë mukozit sekundar janë faktorë të rëndësishëm të rrezikut. ^{[55][59][56][57][58][59]}

Sëmundjet hematologjike malinje luajnë një rol të rëndësishëm në zhvillimin e Candidemisë. Këto janë vënë re më shpesh tek pacientët me moshë mesatare, kurse tumoret e organeve kryesish të traktit gastrointestinal janë më të shpeshta me rritjen e moshës tek moshat mbi 65 vjeç. ^{[66][67][68][70][73]} Diabeti dhe insuficienca respiratore janë faktorë të tjerë të rëndësishëm dhe lidhen edhe me moshën e madhe të pacientëve. ^[72]

Faktorët e rrezikut që lidhen me Candideminë dhe Candidozën e diseminuar janë:

- Granulocytopenina (Neutropenia),
- transplant i palcësës së kockave,
- ushqyerja parenterale,
- sëmundjet malinje hematologjike,
- kateterët venozë qëndrorë,
- tumoret e organeve,
- kimioterapia apo rrezatimi,
- kortikosteroidet,
- antibiotikët me spektër të gjerë,
- hospitalizimi i zgjatur,
- trauma të rënda,
- kirurgji e traktit gastrointestinal,
- pajisjet intravaskulare qendrore,
- hemodializa,

- semundjet akute dhe kronike te veshkave,
- ventilimi mekanik.

Faktorët e rrezikut ndryshojnë sipas grupmohave, qendrave të kujdesit mjekësor dhe studimeve të ndryshme. Tek pacientët me sëmundje hematologjike mendohet se Candidemia lidhet më shumë me neutropeninë, kolonizimin e mukozës gastrointestinale dhe përdorimin e kortikosteroidëve kurse tek pacientët me tumore të organeve ajo lidhet me komplikacionet e ndërhyrjeve kirurgjikale, qëndrimin për një kohë më të gjatë në një qëndër të kujdesit intensiv, përdorimit të kateterëve dhe ventilimit mekanik. ^{[55][59][56][57][58][59][66][67][68][70][73]}

Nga shumëllojshmëria e faktorëve janë shtresëzuar faktorët për të identifikuar pacientët me rrezik më të madh. Kur ekzistojnë dy ose më shumë faktorë rreziku probabiliteti i Candidemisë rritet në mënyrë eksponenciale. Tradicionalisht pacientët e imunokompromentuar dhe ata në QKI janë më të rrezikuar për Candidemi. ^[56]

1.4 VDEKSHMERIA E LIDHUR ME CANDIDEMINE.

1.4.1 VDEKSHMERIA

Pasojat e Candidemisë tek pacientët e shtruar në spital janë të rënda. Studimet klinike kanë treguar se pacientët me Candidemi janë dy herë më të rrezikuar për të vdekur gjatë hospitalizimit sesa ato pa Candidemi. Shkalla e vdekshmërisë që i atribuohet Candidemisë është e lartë duke filluar nga 10% - 49%. Vdekshmëria vitet e fundit nuk është ulur megjithëse janë zbuluar klasa të reja me agjentë antifungale. Menaxhmi i saj varet nga administrimi i terapisë antifungale të përshtatëshme, zgjedhja e agjentit antifungal të përshtatshëm në dozën dhe kohën e duhur të përdorimit. ^{[57][58][59][68][70][71]}

1.5. DIAGNOZA LABORATORIKE.

Tek pacientit e sëmurë me gjëndje kritike diagnoza e Candidozës invasive nuk është një detyrë e lehtë sepse shenjat dhe simptomat ndryshojnë nga minimale në dramatike ndërkohë që ekzistojnë procedura diagnostike jo perfekte. Diagnoza e shpejtë e Candidemisë kërkon një indeks të lartë të dyshimit dhe një vlerësim të faktorëve të rrezikut që mund të predispozojë një pacient për të zhvilluar këtë infeksion. ^{[68][70][71]} Dyshimi klinik përfshin anamnezën dhe ekzaminimin fizik duke ekzaminuar pacientin për lëzime të lëkurës dhe mukozës, inspektimin e të gjitha paisjeve të implantuara (kateterët), një ekzaminimin oftalmologjik i kujdesshëm, studim I diagnostikimeve imazherike dhe marrjen e mostrave të përshtatshme për diagnozën laboratorike. Për fat të keq shenjat dhe simptomat klinike nuk janë specifike. Është shumë e vështirë që në një pacient të rrezikuar për infeksion të diferencohet infeksioni bakterial nga ai fungal. Diagnoza e infeksioneve fungale plotësohet me diagnozën mikrobiologjike, imunologjike, histopatologjike dhe biokimike. ^[74]

1.5.1 MIKROSKOPIA

Mikroskopia direkte e qelizave maja ose filamente nga kultura e gjakut ose direkt nga ndonje ind steril është një metodë e shpejtë për të konfirmuar Candideminë ose candidozën invazive. Mund të përdoren dy teknika ngjyrimi i Gramit dhe ngjyrimi fluoreshent Calcofluor-White. Në ngjyrimin e Gramit qelizat paraqiten në formë ovale ose me një syth ose si pseudofilament në ngjyre blu (Gram pozitive). Kurse në ngjyrimin CFW forma ovale e qelizës vihet në dukje nga drita UV. ^{[74][75]}

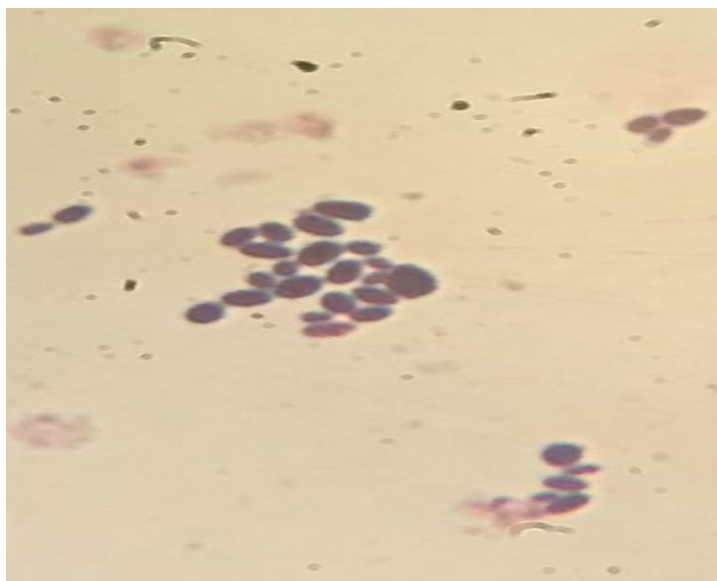


Figura 1.7: Mikroskopia e qelizës së spp Candida (ngjyrimi i Gramit)

Burimi i figurës: Nga Hemokultura e një pacienti nga sherbimi i hematologjisë me Candidemi. (Rasti nga studimi). Vihen re karakteristikat morfologjike të qelizave të spp Candida: qelizat ovale Gram pozitive me ngjyre blu.

1.5.2 KULTIVIMI

Kultura e gjakut (hemokultura) mbetet metoda kryesore e diagnozës, por ajo është jo optimale. Ndjeshmëria e saj shkon deri në 65% dhe duhet një kohë e gjatë inkubacioni deri në 7 ditë. Për më tepër në candidozë të thellë pacientët janë nën profilaksi me FLU dhe hemokulturat janë shpesh negative. Gjaku inokulohet në flakonat e hemokulturës (brain heart infusion) BacT/ALERT (bioMerieux) për 7 ditë. Të gjitha hemokulturat që rezultojnë positive për qeliza maja ju bëhet subkultura në terrenin agar gjak dhe Sabouraud dextrose agar për të izoluar agjentin fungal. ^{[74][75]}

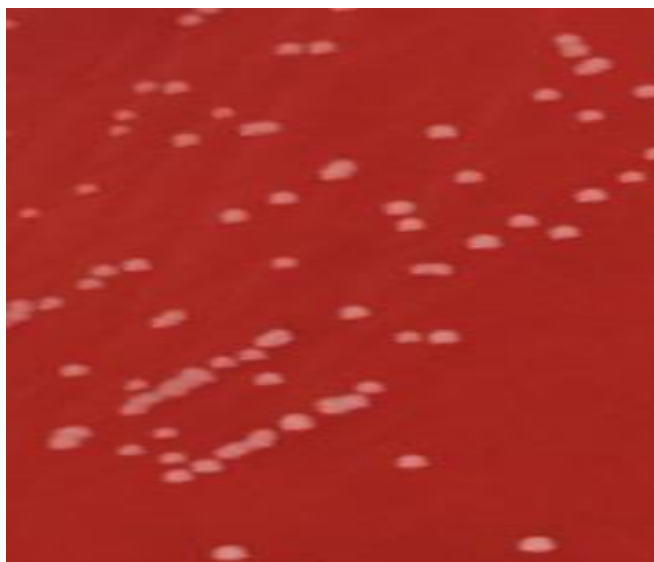


Figura 1.8: Kultura 24 orëshe e *C.albicans* në terrenin agar Gjak. (*Burimi i figurës: Marre nga hemokultura e një pacienti me Candidemi në shërbimin e RQ*). Kolonitë e Candidës janë të vogla në ngjyrë gri të ngjashme nga karakteristikat morfologjike me *Staphylococcus epidermidis*. (Rasti nga studimi prezent).

Speciet *Candida* kultivohen shumë mirë në terrenin Sabouraud dekstrozë agar. Kolonitë kanë ngjyrë krem dhe zhvillohen mbas 24 – 72 orësh.



Figura1. 9: .Kultura 48 orëshe e *C.albicans* në terrenin agar Sabourud.

Burimi dhe interpretimi i figures: Subkulture e C. albicand e izoluar nga gjaku i një pacienti me Candidemi.) Kolonitë e Candidës paraqiten kremoze me diametër 2 - 4 mm. (Rasti nga studimi prezent)

Kultura e mostrave klinike e marrë nga vende jo sterile si trakti gastrointestinal, respirator dhe traktit urinar që janë pozitive për Candida megjithëse nuk vërtetojnë një infeksion të vërtetë invaziv përsëri janë të dobishme për të vlerësuar shkallën e kolonizimit dhe për të filluar terapinë me agjentë antifungalë tek pacientët që janë me temperaturë të lartë edhe nën efektin e antibiotikëve me spektër të gjërë veprimi. Kulturat mund të mos përfaqësojë gjithmonë sëmundje invazive, megjithatë këto duhet të merren parasysh. ^{[66][67][74]}

Rezultatet pozitive nga kulturat e gjakut dhe kulturat nga vendet e tjera sterile nënkuptojnë gjithmonë prania e sëmundjes invazive dhe kërkojnë gjithmonë trajtim të shpejtë. ^{[62][63]}

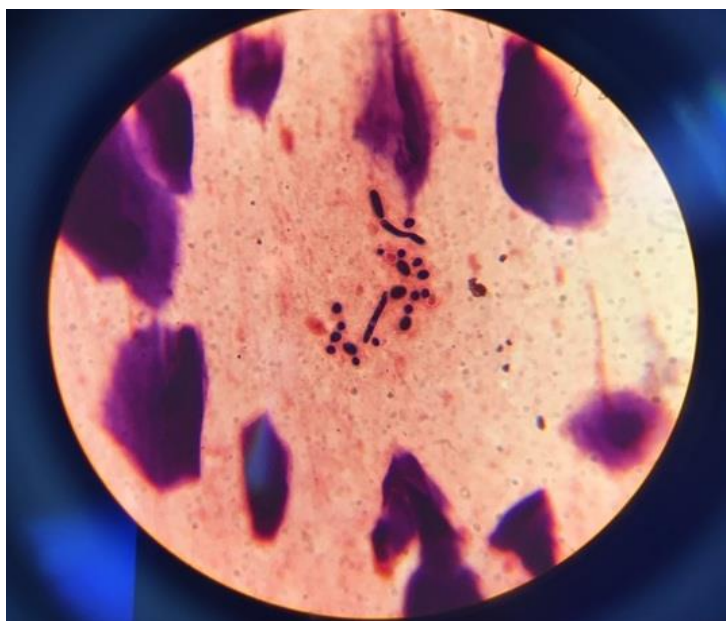


Figura 1.10: Qelizat e Candidës në sputumin e një pacienti me Candidemi (*Ngjyrimi sipas Gramit. Burimi i figurës: rasti nga studimi prezent*)

Mikroskopikisht shihen qelizat ovale dhe pseudofilamenti i spp Candida, Gram pozitiv të ngjyrosur me ngjyren blu.

1.5.3 IDENTIFIKIMI I SPECIEVE CANDIDA.

Identifikimi i specieve të Candidës si *C. albicans*, *C. dubliniensis* dhe *C. stellatoidea* mund të bëhet nëpërmjet testit të filamentimit (germ-tub): filamentet prodhohen nga qelizat maja pas 2-3 orë inkubimi në një serum normal human. ^[75]

CHROMagar Candida është një teren që lejon identifikimin e disa llojeve të Candidës në varësi të ngjyrës së kolonisë që formon secila specie e Candidës në teren. ^[76]

API 20C dhe API 32C (bioMerieux) janë testet biokimike që lejojnë identifikimin e llojeve të ndryshme Candida me më shumë saktësi. Këto teste vlerësojnë asimilimin e karbonit duke gjeneruar profile për identifikimin e llojeve të ndryshme të majave. Rezultatet e analizës janë të vlefshme për 48 – 72 orë.

Vitek 2 ID-YST (bioMerieux) është një sistem identifikimi plotësisht automatik. Përmban 9 teste aminopeptidaze, 20 karbohidrate, 8 glikosidazë, KNO₃, 6 acide organike, fosfatazë, ureazë dhe ciklohexamid. Kartat inkubohen në aparat për 15 orë dhe rezultatet lexohen në mënyrë automatike.

1.5.4 DIAGNOZA SEROLOGJIKE

Testet serologjike konsistojnë në zbulimin direkt të antigjenit dhe antitropave në gjak. Testet më të përdorëshme janë:

Testi i Ag Mannan ka një ndjeshmëri 31–90%. Është test më pak i ndjeshëm për spp *C. albicans*. Kombinimi i Ag Mannan dhe antitropave anti-Mannan (ELISA) ofron ndjeshmëri më të lartë (80% -100%) por specificiteti është më i ulur (84%). ^[77]

Testi i 1,3-β-D-glucan (ELISA). Testi ka një specificitet nga 90% -100% dhe një ndjeshmëri 75%–100% në diagnostikimin e candidemisë në varësi të popullsisë së studjuar, pikave diagnostike të cut-off dhe specieve Candida duke qenë më i lartë për *C. albicans*. Është një test me një spektër të gjërë përdorimi në diagnozën e infeksioneve fungale. Ai përdoret edhe në diagnozën e infeksioneve të shkaktuara nga spp *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, and *Saccharomyces*. β-D-glucan është një përbërës i murit qelizor në një numër të madh fungesh dhe mund të zbulohet duke u bazuar në aftësinë e tij për të aktivizuar faktorin G. Në pacientët me rrezik të lartë, testi rekomandohet të kryhet dy deri në tre herë në javë, pasi qarkullimi i Ag në gjak është me ndërprerje. ^[78]

1.5.5 DIAGNOZA MOLEKULARE

PCR është teknika molekulare që ka ndjeshmëri të lartë dhe është e rëndësishme në rastet kur kultura rezulton negative. Gjithashtu performanca e PCR nuk ndikohet nga terapia antifungale. Identifikimi i majave bazohet në gjenet fungale rDNA. Identifikimi i majave deri në nivelin e spp bëhet nëpërmjet analizës së sekuencave ITS1 dhe ITS2. ^[79]

Kohët e fundit janë zbuluar teste të reja shumë të shpejta krahasuar me metodat klasike dhe me kosto të ulët si:

MALDI-TOF MS. Kjo teknikë zbulon profilin e proteinave të lëshuara nga sp Candida në kulturën e gjakut dhe i krahason ato me profilin e proteinave nga shume sp të majave në

datbazin e aparatit. Mbasi spp *Candida* janë zhvilluar në kulturë më anën e këtij aparati për 30 minuta mund të bëhet identifikimi.^[80]

BIOFIRE, FILMARRAY, BCID Panel. Është një sistem PCR multiplex që mundëson identifikimin e shpejtë (rreth 1 orë) të saktë dhe në mënyrë automatike të pesë spp të *Candidës* direkt nga kultura e gjakut.^[79]

PNA-FISH. Kjo teknikë zbulon peptidet e acidit nukleik rARN nëpërmjet hibridizimit në një mikroskop me fluoreshencë. Është një test i shpejtë i cil identifikon për 90 minuta pesë spp të *Candidës* direkt nga kultura pozitive e gjakut.^[81]

1.6 METODAT PER PERCAKTIMIN E NDJESHMERISE ANTIFUNGALË.

1.6.1 TESTIMI I NDJESHMERISE ANTIFUNGALË.

Testimi i ndjeshmërisë antifungale është bërë tashmë një test i standartizuar dhe në ditët e sotme ka të njëjtin rol si testi i ndjeshmërisë antibakteriale. Janë zhvilluar standartet amerikane (CLSI)^[82] dhe evropiane (EUCAST)^[83] të përshtatshme për laboratorët mikrobiologjikë. Në ditët e sotme, tre klasa kryesore të agjentëve antifungaleve përdoren për të trajtuar infeksionet fungale: polenet e përfaqësuara nga Amfotericina B, azolet me disa derivate të tilla si Itraconazole, Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole dhe Echinocandinat: Caspofunginë, Micafunginë dhe Anidulafunginë.

Aktiviteti antifungal i agjentëve antifungalë varet nga spp e *Candidës*. Kështu *C. albicans* dhe *C. tropicalis* janë të ndjeshëm ndaj të gjithë agjentëve fungale që përdoren për të trajtuar candideminë, ndërkohë që *C. parapsilosis* dhe *C. glabrata* janë më pak të ndjeshëm ndaj azoleve dhe echinocandinave.^[84]

Tab 1.6.1 Ndjeshmëria e spp *Candida* ndaj agjentave fungale kryesore.

Speciet	AMB	Anidulafungin	FLU	POS	VOR	FCY
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C.parapsilosis</i>	S	I/R	S	S/I	S	S
<i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C.glabrata</i>	S	S	I/R	S	S/I	S
<i>C.krusei</i>	S	S	R	I	S/I	R

S: e ndjeshme, I: mesatarisht e ndjeshme, R: rezistent. Breakpoint (BP) sipas EUCAST^[83]

Nëpërmjet agjentëve antifungale, mjekët klinikistë kanë më shumë opsione duke rritur përdorimin e tyre jo vetëm për trajtim kur infeksioni është diagnostikuar, por edhe si trajtim profilaktik, empirik ose parandalues.

Përdorimi i shtuar i antifungaleve ka shkaktuar një presion më të lartë selektiv ndaj shtameve të kërpudhave dhe rezistenca është shfaqur në dy mënyra kryesore: disa specie

kanë zhvilluar rezistencë sekondare dhe speciet e ndjeshme janë zëvendësuar nga ato rezistente, duke ndryshuar kështu epidemiologjinë e infeksioneve fungale. ^[84]

Rezistenca e fituar tek spp *Candida* është e rrallë, pasi mekanizmat e rezistencës nuk mund të transferohen nga plasmidet midis qelizave maja si tek bakteret. Si rezistencë e tillë ajo zhvillohet brënda izolatit individual dhe është kjo arsyeja pse kjo rezistencë është kufizuar dhe nuk ka një përhapje mbarë botërore.

Rezistenca e fituar dhe mekanizmat themelore janë të njohura për azolet dhe echinocandinat. Për azolet tre janë mekanizmat që shkaktojnë rezistencë të fituar:

1-Mutacioni i gjenit target që çon në humbjen e aftësisë lidhëse që ka agjenti antifungal për tu lidhur në vendin e shënuar.

2-Regullimi i gjenit target që i bën agjentët antifungalë më pak efikase nëpërmjet konkurrencës midis ilaceve dhe vendit të shënuar.

3-Induksion i pompës efflux që çon në një përqëndrim më të ulët intraqelizor të agjenti antifungal.

Për echinocandinat vetëm mutacionet e gjenit target janë përshkruar si mekanizma për izolatet rezistente. Mutacionet që lidhen me rezistencën janë vendosur në FKS1 dhe FKS2 dhe ndryshimet ndodhin tek spp që kanë ndjeshmëri të brendëshme të ulur. ^[84]

Dy organizata Komiteti Evropian për Testimin e Ndjeshmërisë Antimikrobiale (EUCAST) dhe Instituti Klinik i Standardeve të Laboratorit (CLSI) kanë metoda të standardizuara për të kryer testimin e ndjeshmërisë antifungale. Dallimet midis këtyre dy metodave janë diskutuar gjerësisht në disa raporte, megjithatë rezultatet e tyre kanë treguar se janë të krahasueshme dhe përdoren në të gjithë botën. Të dy institucionet kanë zhvilluar breakpoint (BP) për disa agjentë antifungalë ndaj specieve *Candida* dhe *Aspergillus* që përdoren aktualisht për të klasifikuar llojet rezistente ^{[82][83]}

Metodat e mikrodiluimit janë standardi i artë ose teknikat e referencës për përcaktimin e ndjeshmërisë antifungale. Ato janë teste makro dhe mikrodiluimi. Testi i makrodiluimit zhvillohen në tuba që përmbajnë 1-2 ml infuzion ku do të shtohet agjenti fungal sipas përqëndrimit të caktuar dhe suspensioni fungal. Tubat inkubohen në temperaturën dhe kohën e caktuar dhe më pas vëzhgohen për prezencën e turbullirës. Turbullira tregon rritjen e agjentit fungal. Metoda e mikrodiluimit është modifikim i metodës së makrodiluimit. Me këtë metodë një numër i madh testesh zhvillohen në të njëjtën kohë në vëllime më të vogla në një pllakë që përmban 96 gropëza. Testet vlerësojnë aftësinë e fungeve për tu rritur në gropëzat me terene që përmbajnë hollimet serike të agjentive fungale. PMF përcaktohet si përqëndrimi më i ulët i një agjenti antifungal që pengon rritjen e fungeve me 50, 80, ose 100%. Leximi bëhet nga një spektrofotometër. (EUCAST). ^{[83][84][85][86]}

Testet komerciale për përcaktimin e ndjeshmërisë antifungale.

Meqenëse metodat e referencës janë teknikisht të ndërlikuara dhe kërkojnë më shumë kohë, ato janë më pak të përshtatëshme për tu përdorun në rutinë në laborator.

Metoda disk difuzion në agar është një metodë e thjeshtë dhe me kosto të ulët krahasuar me metodat e tjera. Kjo metodë është aprovuar nga CLSI (M44-P 2003) për testimin e ndjeshmërisë antifungale të majave por nuk është aprovuar nga EUCAST^{[82][83]}

Metoda E-test është një metodë përqëndrimi. Një shirit plastik është imrenjuar me një gradient të caktuar përqëndrimi të një agjenti antifungal i cili difuzion kur vendoset në sipërfaqen e një tereni mbas inokulimit në të të majasë. Mbas inkubimit për 24 orë mbi sipërfaqen e terenit rreth shiritit formohet një zonë frenimi në formë elipsi. Vendi i bashkimit të elipsit me shkallën numerike të shiritit plastik tregon PMF.^[86]

Sistemi i ndjeshmërisë antifungale Vitek 2 (bioMerieux) është një metodë komerciale plotësisht automatike që përcakton rritjen fungale në mënyrë spektrofotometrike. Ai identifikon spp e majasë dhe përcakton PMF në të njëjtën kohë. Është një version i metodës së mikro-hollimit.^[87]

1.7 EKZAMINIMET IMAZHERIKE.

Studimet imazherike nuk janë të nevojshme ose të dobishme në diagnozën e candidozës së lëkurës, candidozës orofaringeale (OFK) ose candidozës vulvovaginale (VVK).

Radiografia e kraharorit: Pacientët me bronkopneumoni për shkak të candidozës hematogjene zakonisht kanë përhapje multilobare.^[89]

Ezofagografia: Studimi i traktit të sipërm gastrointestinal mund të jetë i dobishëm për zbulimin e anomalive në ezofag dhe stomak. Për fat të keq këto ekzaminime nuk janë të dobishme në përcaktimin e etiologjisë mikrobiologjike të infeksionit.^[89]

Ultrasonografia është e dobishme për diagnostikimin e abscesëve hepatosplenike, abscesin e veshkave.^[88]

CT skan me kontrast mund të jetë i dobishëm për diagnostikimin e Candidozës hepatosplenike, abscesit intra-abdominal, të veshkave ose peritonitit.^[88]

Ekokardiografia e zemrës është e dobishme për të përjashtuar ose konfirmuar endokarditin nga spp Candida.^[89]

1.8 STRATEGJITE NE TRAJTIMIN E CANDIDEMISE

1.8.1 TRAJTIMI

Trajtimet e përdorura për të menaxhuar infeksionet nga Candida ndryshojnë ndjeshëm dhe janë të lidhura me vendndodhjen anatomike të infeksionit, sëmundjen themelore dhe gjendjen imunologjike të pacientëve, faktorët e rrezikut për infeksion, spp e Candidës përgjegjëse për infeksion dhe në disa raste ndjeshmëria e specieve të Candidës ndaj agjentëve antifungalë. Vitet e fundit janë bërë ndryshime në menaxhimin e Candidozës

veçanërisht me përdorimin e duhur të echinocandinave dhe azoleve me spektër të gjerë për candideminë, candidozën e mukozave dhe format e tjera të candidozës invasive. ^[90]

Candidemia: Kërkon trajtim në të gjithë pacientit. Rekomandimet aktuale varen nga prania ose mungesa e neutropenisë

Tek pacientët pa neutropeni, Fluconazoli është medikamenti i përzgjedhur në shumicën e rasteve me candidemi dhe CI. Doza standarte e rekomanduar për Flu është 800 mg si dozë e fillimit, e ndjekur nga Flu në një dozë prej 400 mg në ditë për të paktën 2 javë terapi pas rezultatit negativ të kulturës së gjakut ose shenjave klinike të përmirësuara. Ky regjim trajtimi mund të përdoret për infeksionet e shkaktuara nga *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* dhe *C. guilliermondi*. ^{[90][91]} Studimet e kryera nga MSG kanë treguar se Flu në një dozë prej 400 mg/d është aq efikas sa Amfotericina B. Përveç kësaj, Flu ka disa avantazhe, duke përfshirë edhe normat e ulëta të nefrotoksicitet ($< 2\%$) dhe lehtësinë e përdorimit për shkak të shkallës së lartë të bioekuivalencës dhe gjysmëm jetës së preparatit. Kështu, nëse trakti gastrointestinal është funksional, antifungali parenteral mund të zëvendësohet me oral me të njëjtin efikasitet. ^{[90][91]}

Një komponent i rëndësishëm në menaxhimin e candidemisë dhe CI është heqja e fokusit të infeksionit, sic është kateteri intravenoz dhe urinar. ^[92]

Ekzistojnë opsione alternative për trajtimin por duhet të shikohen dhe faktore të tjerë si specia e Candidës së izoluar (probabiliteti i rezistencës ndaj Fluconazolit), histori të ekspozimit të mëparshëm me agjentë antifungale, kushtet dhe gjendja klinike e pacientit.

Tek pacientët me neutropeni një echinocandin është e rekomanduar për candideminë. Echinocandinat në dispozicion për candideminë përfshijnë:

Caspofungin është një echinocandin gjysëmsintetike me spekter të gjerë. Është një mjekim alternativ për infeksionet të rënda mukozale dhe infeksionet sistemike për shkak të Candidës, veçanërisht të shkaktuara nga specie *C. jo-albicans* si psh. *C. glabrata*. Terapia mund të fillohet me 70 mg si doze e fillimit, e ndjekur nga 50 mg/ditë intravenoz për një minimum prej 2 javësh pas përmirësimit dhe pasi kultura e gjakut të jetë negative ^{[89][90]}

Anidulafungin është një echinocandin e spektrit të gjerë. Është një alternativë efektive për infeksionet e rënda mukozale dhe sistemike, veçanërisht ato të shkaktuara nga speciet *C. jo-albicans* të tilla si *C. glabrata*. Anidulafungin mund të fillohet me një dozë 200 mg, e ndjekur nga 100 mg intravenoz për një minimum prej 2 javësh pas përmirësimit dhe pasi kultura e gjakut të jetë negative. ^{[90][94]}

Micafungin është një echinocandin e spektrit të gjerë. Është një alternativë efektive për infeksione të rënda mukozale dhe sistemike veçanërisht për speciet *C. jo-albicans* të tilla si *C. glabrata*. Micafungin mund të administrohet në 100 mg/ditë intravenoz për një minimum prej 2 javësh pas përmirësimit dhe pasi kultura e gjakut të jetë negative ^{[89][90][94]}

Alternativa të tjera për trajtimin e candideminë përfshijnë:

Voriconazole, 6 mg/kg intravenoz ose nga goja dy herë në ditë, e ndjekur nga 3 mg/kg nga goja dy herë në ditë ose 200 mg nga goja dy herë në ditë. Voriconazole mund të përdoret në pacientët të cilët nuk janë neutropenike.^{[90][91][93]}

Amfotericina B lipozomale mund të administrohet në dozën 0.7 mg/kg/ditë intravenoz për një dozë totale prej 1-2 g gjatë një periudhe 4 deri 6 javë.^[90]

Terapia duhet të konsiderohet për pacientët e sëmurë me faktorët e rrezikut për candidozë invazive dhe kjo duhet të bazohet në vlerësimin klinik të faktorëve të rrezikut, rezultatin e kulturës së mostrave të marra nga vendet sterile dhe treguesve serologjike për candidozë invazive. Ky vazhdon të jetë një vendim problematik pasi kriteret për fillimin e terapisë empirike antifungale mbeten të definuara dobët. Terapia empirike tek pacientët me temperaturë dhe neutropeni duhet të mbulojë edhe infeksionet e shkaktuara nga majatë dhe kërpudhat.

Zgjedhja e terapisë në pacientët joneutropenikë është i ngjashëm me atë të candidozës së provuar. Agjentët antifungalë të rekomanduara përfshijnë Flu ose Echinocandinat.

Në pacientët neutropenike, një formulim lipidik i Amfotericinës B, Caspofungin ose Voriconazole është i rekomanduar. Azolet nuk duhet të përdoren për terapi empirike në individët të cilët kanë marrë një azole për profilaksi.^{[90][91][93][94]}

Candidoza invazive: CI me përfshirjen e organeve kërkon një qasje të individualizuar. Kështu, manifestimi i candidozës invazive që përfshin lokalizime të tilla si osteomielit, artriti, endokardit, perikardit dhe meningjit, kërkon terapi të zgjatur antifungale për të paktën 4-6 javë. Dozat optimale dhe kohëzgjatja e terapisë për lloje të ndryshme të infeksioneve të thella nuk janë përcaktuar përfundimisht.^{[90][92][93][94]}

1.8.2 PROFILAKSIA DHE PARANDALIMI

Duke patur parasysh mortalitetin e shkaktuar nga candidemia dhe vështirësitë në administrimin e hershëm dhe efektiv të terapisë antifungale është e qartë që parandalimi është parësor. Meqënëse administrimi i profilaksisë antifungale në pacientët me rrezik të lartë është i vështirë, ekzistojnë 3 strategji të rëndësishme të cilat duhet të jenë themeli për të parandaluar sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë që rezulton nga candidemia:

1. përmirësimi i higjenes së duarve,
2. kujdesi në vendosjen e kateterëve,
3. përdorimi me kriter i antibiotikëve.

Profilaxia antifungale ka qënë efektive në uljen e Candidozës invazive dhe të mukozave tek pacientët neutropenikë. Administrimi i Flu (400 mg/ditë) gjatë neutropenisë ka qënë efektive në uljen e numrit të infeksioneve të shkaktuara nga *C. albicans*, *C. tropicalis*, dhe *C. parapsilosis*. Kjo praktikë ka rezultuar me një ulje të ndjeshme të incidencës së candidemisë dhe mortalitetit pavarësisht spp të Candidës Flu rezistente (*C. glabrata* dhe *C. krusei*).^{[90][93][94]}

Për fat të keq të dhënat janë më pak bindëse për pacientët jo-neutropenikë në QKI. Përdorimi i profilaksisë antifungale tek këta pacientë duhet të justifikohet vetëm nëse:

- janë bërë përpjekje të mëdha dhe të përbashkëta për përmirësimin e higjienës së duarve, në përdorimin e kateterëve dhe praktikave të përdorimit të antibiotikëve;
- pavarësisht këtyre përpjekjeve shkalla e candidemive nozokomiale mbetet e lartë,
- nëse në një studim vëzhgimor brenda QKI mund të përcaktohet një incidencë e candidozës invazive afërsisht ose mbi 10%.^{[90][91][94]}

1.9 INFEKSIONET E SHKAKTUARA NGA MAJATE JO –CANDIDA.

1.9.1 Infeksionet e shkaktuara nga *Cryptococcus spp*: Cryptococcosis është një mykoze sistemike e shkaktuar nga majatë, si *C. neoformans* dhe *C. Gattii*. *C. neoformans* janë gjetur në mbarë botën në dhera të kontaminuara me jashtëqitjen e shpendëve. *C. gattii* zankonisht është gjetur në zonat me klimë tropikale dhe subtropikale me peme eukalipti.^[95] Të dy varietetet *C. neoformans* dhe *C. gattii* shkaktojnë sëmundje të ngjashme, megjithëse infeksionet nga *C. gattii* kanë tendencën të ndodhin në individët e imunokompromentuar dhe kanë mortalitet më të ulët, por me shumë pasoja neurologjike për shkak të formimit të granulonave në SNQ.^{[95][96]}

C. neoformans është patogjeni oportunist më i shpeshtë tek pacientët me HIV. Individët me nivel të ulët të CD4+ kanë rrezik të lartë për preken e SNQ dhe infeksioneve të diseminuara. Incidenca e tij ka patur pikun në USA në fillim të viteve 1990 (65.5 milion infeksione në/vit) dhe që atëherë ka rënie progresive për shkak të përdorimit të gjërë të Fluconazolit dhe më e rëndësishmja për shkak të trajtimit të suksesshëm të HIV-it me mjekime të reja anti- retrovirale.^[102] *C. neoformans* dhe *C. gattii* janë shumë neurotropikë dhe forma më e zakonshme e sëmundjes është meningiti. Tabloja klinike varet nga imuniteti i pacientit, përkeqësohet në pacientët me AIDS dhe tek pacientët e tjera që trajtohen me steroide dhe imunosupresive.^{[95][96][97]}

Diagnoza e infeksionit të shkaktuar nga *C. neoformans* dhe *C. gattii* mund të bëhet me kulturën e gjakut, LCS ose mostrat e tjera klinike.^[98]

Ekzaminimi mikroskopik i LCS mund të zbulojë karakteristikat morfologjike të qelizës. Qelizat e *C. neoformans*, në LCS ose materialet e tjera klinike duhen të ngjyrosen me bojë India. Në terrenet selektive formon koloni mukoide për 3-5 ditësh dhe testi i ureazës është pozitiv.^[98] Me shpesh, diagnoza e meningitit Cryptococcal bëhet me përcaktimin direkt të antigjenit polisaharid kapsular në serum ose në LCS duke përdorur teste të latex aglutinimit.^[99]

1.9.2 Infeksionet e shkaktuara nga *Malassezia sp* (*M. furfur* dhe *M. pachydermatis*) zakonisht janë si pasojë e kontaminimit të kateterëve dhe janë më të shpeshta tek prematurët ose tek pacientët që marrin infuzionë lipidesh. *M. furfur* është një kolonizues i zakonshëm i lëkurës dhe agjenti etiologjik i tinea versicolor, ndërsa *M. pachydermatis* është një shkaktar i shpeshtë i otitit tek qentë dhe infeksioneve në lëkurën e njeriut.^[100] *M. furfur* është shkaktar i infeksioneve nozokomiale, gjatë administrimit të suplementeve lipidike intra venoze nëpërmjet kateterit venoz qëndror të kontaminuar. Rritja e mikroorganizmit

favorizohet nga infuzionet e pasura me lipide. Mikroorganizmat hyjnë në qarkullimin e gjakut përmes kateterit. ^{[100] [101]}

Malassezia sp duhet të merret në konsideratë kur shikohet mikroskopikisht në një kulturë gjaku. Për të izoluar *Malassezia* sp (vecanërisht *M.furfur*), materiali klinik në teren duhet të mbulohet me vaj ulliri steril. Vaji i ullirit siguron lipidin e nevojshëm dhe rritja duhet të vërehet pas 3 – 5 ditë. ^[102]

Trajtimi i fungemisë të shkaktuar nga *Malassezia* spp zakonisht nuk kërkon administrim të gjentëve antifungaleve. Infeksioni fillon të largohet pas heqjes së infuzionit me lipide dhe heqjes së kateterit intravaskular. ^[101]

1.9.3 Trichosporon: Kjo gjini përbëhet nga 6 specie që kanë domethënie klinike:

T.asahii dhe *T.mucooides* njihen për infeksionet invasive të thella,

T.asteroides dhe *T.cutaneum* shkaktojnë infeksione siperfaqësore të lëkurës,

T.ovoides shkakton *pie*dra të bardha në kokë,

T.inkin shkakton sëmundje të qimeve pubike.

Morfologjikisht këto mikroorganizma janë të ngjashme dhe në materialin klinik duken si filamente, artrospore dhe qeliza njëqelizore të sythëzuara. ^{[100] [103]}

Trichosporon shkakton fungemi si pasojë e kontaminimit të kateterëve në paciente me neutropeni, por gjithashtu ato hyjnë në qarkullimin e gjakut me rrugë respiratore ose nëpërmjet traktit gastrointestinal. Përhapja me rrugë hematogjene manifestohet me hemokulture pozitive dhe leziona kutane. ^[104]

Trichosporon është raportuar si shkaktari më i shpeshtë i infeksioneve nga majatë jo-*Candida* në pacientët me sëmundje hematologjike malinje me një mortalitet rreth 80%. Kanë ndjeshmëri të ndryshme ndaj Amfotericinës B, janë rezistente ndaj echinocandinave por i pergjigjen klinikisht mirë trajtimit me Voriconazole. ^[105]

1.9.4 Rhodotorula spp. Speciet e *Rhodotorula* përfshijnë *R. glutinis*, *R. mucilago* dhe *R. minuta*. Këto maja janë gjetur në lëkurë, thonj dhe në membranat e mukozës, po ashtu në produktet e qumështit, djathit dhe burimet mjedisore duke përfshirë ajrin, dherat, perdet e dushit, dhe furcat e dhëmbëve. ^[100] Speciet *Rhodotorula* po akuzohen si patogjenë humane të rëndësishëm tek pacientët e imunokompromentuar. Ato mund të shkaktojnë infeksione nëpërmjet kateterëve qëndrorë venoze, fungemi, infeksione të syve, peritonite dhe meningite. Karakterizohen nga prodhimi i pigmenteve karotenoide (prodhojnë koloni rozë në të kuqe). Amphotericina B dhe Flycitozina ka dëshmuar efekt të mirë në trajtimin e infeksioneve. ^[105]

1.9.5 Blastoschizomyces capitatus (teleomorf **D.capitatus**) është një ndër patogjenët oportunistë njëqelizore më të rrallë që shkakton infeksione të ndryshme sistemike tek pacientet e imunokompromentuar, veçanërisht tek ata me sëmundje malinje të gjakut. Këto mikroorganizma prodhojnë filamente dhe artrokonidie, janë të përhapura gjërësisht në natyrë dhe mund të gjenden dhe si florë normale e lëkurës. ^[100]

Infeksionet nga *B. capitatus* janë të njëjta me ato të shkaktuara nga *Trichosporon* tek pacientët me neutropeni dhe mortaliteti varion nga 60% - 80%. Hemokultura është zakonisht pozitive. Nuk është vendosur akoma një terapi optimale për infeksionet e shkaktuara nga *B. capitatus*. Heqja e shpejtë e kateterit qëndror venoz, imunoterapia ndihmëse dhe terapia me antimykotikë si Voriconazole ose doza të larta me Fluconazole dhe Amphotericin B janë të njohur si trajtim për këtë infeksion të rrallë. ^[105]

1.10. INFEKSIONET E SHKAKTUARA NGA FUNGET

1.10.1 Infeksionet e shkaktuara nga funget e gjinisë *Aspergillus*.

Aspergillus janë patogjenë respiratore dhe infeksionet pulmonare ndodhin zakonisht me anën e inhalimit të konidive (sporeve) të cilat janë të përhapura gjithandej në ajrin e pafiltruar, në tokë dhe ushqimet e kalbura. ^[106] Në spital mund të gjenden në ajër, kokat e dushit, depozitat e ujit dhe në vazot me lule. Interesant është fakti që ajri i brendshëm zakonisht përmban një numër më të madh të konidive të *Aspergillus*it sesa ajri në natyrë. Kjo ka çuar në alarm epidemiologët në spitale të marrin masa për përdorimin me efikasitetit të lartë të filtrave në nivele të përcaktuara. Në përgjithësi, individët e shëndetshëm edhe kur ekspozohen me konidive të specieve *Aspergillus* nuk pësojnë infeksione prej tyre. ^[107]

Me një diametër rreth 1-3 µm këto spore janë në gjendje të hyjnë në rrugët e vogla të gjakut dhe më pas në hapësirat alveolare ku në mungesë të mekanizmave mbrojtëse germinojnë në hife ose filamente dhe më pas pushtojnë indet. Nga rreth 350 specie, vetëm shtatë janë patogjenë fakultative. *A. fumigatus* është specia më e shpeshtë e gjetur në 90% të infeksioneve. Specie të tjera patogjene janë *A. flavus*, *A. niger*, *A. vesicolor*, *A. terreus* dhe *A. nidulans*. ^[106] Disa pacientë mund të kenë kolonizim të sinuseve nazale dhe përhapje endogjene në mushkëri, duke shkaktuar *Aspergillozë* pulmonare invazive. Shpesh herë këto infeksione shërbejnë dhe si portë fillestare e hyrjes në organe të tjera ^[108]

Manifestimet klinike: Ekspozimi ndaj specieve *Aspergillus* në mjedis mund të shkaktojë reaksione alergjike të tipit hipersensibilizues apo sëmundje invazive në individë me imunitet të kompromentuar. ^[106]

Manifestimet alergjike: astma, infiltratet pulmonare, eozinofili periferike, sinuzit alergjik, rritja e nivelit të imunoglobulinës IgE në serum dhe shfaqja e mbindjeshmërisë të Agj *Aspergillus* (test të lëkurës). ^[109]

***Aspergilloza invazive* (AI)** prek një numër më të vogël të pacientëve se sa kandidoza invazive. Gati dy të tretat (61%) e pacientëve me AI kanë sëmundje hematologjike malinje ose janë me transplant të organeve. Raportimet në studimet klinike tregojnë që incidenca e AI ndryshon duke filluar nga 0 - 25% në mbarë botën, në qendra të ndryshme të trajtimit dhe brenda të njejtit institucion. ^[110] Disa faktorë janë përgjegjës për këtë ndryshueshmëri. Ndjeshmëria e pacientit për një infeksion nga *Aspergillus* përcaktohet nga "stadi i immunosuppressionit" që është i pranishëm. Pacientët në rrezik për marrjen e AI janë pacientë në trajtim kronik me glukokortikoide dhe immunosupresive, pacientët me funksion neutrofil të dëmtuar si në sëmundjet kronike granulomatoze, pacientët me AIDS, si dhe pacientët me neutropeni për shkak sëmundjes hematologjike malinje dhe kimioterapisë.

[111][112] Rreziku i marrjes së AI korrelohet me kohëzgjatjen, shkallën e imunosupresionit ose neutropeninë dhe është më i lartë në pacientët me neutropeni të zgjatur më shumë se 20 ditë dhe në ato me disa faktorë rreziku.

Faktor tjetër rreziku është shkalla e ekspozimit mjedisor, prania e një kantieri ndërtimi afër pacientit. Infeksionet *Aspergillus* ndodhin më shpesh kur numri i sporeve në ambient është i lartë. Raportime të shumta përshkruajnë mikroepidemi me AI të lidhura me zonat me aktivite të ndërtimit ose me dëmtimin e sistemit të ventilimit ku numri i sporeve varion në 2.3-5.9 për m³. [113]

Fungemia: Fungemia nga *Aspergillus* është hasur shumë rrallë. Interpretimi i rezultateve është i vështirë për shkak të kontaminimit të tereneve që mund të japë rezultate fallco pozitive. Prandaj, përcaktimi i fungemisë në pacientët me imunitet të kompromentuar është i vështirë. Është e rëndësishme që të vlerësohen përpara kriteret klinike dhe laboratorike për të interpretuar më mirë izolimin e specieve *Aspergillus* nga gjaku. Rastet e publikuara në studimet klinike janë të rralla. Prandaj duhet të kushtohet më shumë rëndësi modifikimit të procedurave për të rritur shkallën e izolimit të specieve *Aspergillus* nga kulturat e gjakut. [106] [114].

Aspergilloma mund të formohet në sinuset paranazale ose në një zgavër pulmonare ose në një zgavër të një tuberkulozi të vjetër ose kronik, sëmundje kavitare pulmonare. *Aspergilloma* mund të shihet në ekzaminimet radiografike por zakonisht është asimptomatike. [106] [112]

Aspergilloza pulmonare: mund të paraqitet me ethe të pandërprerë (më e lartë se 38⁰ C) edhe nën mjekim me antibiotikë të spektrit të gjërë, dhimbje gjoksi, shpesh herë pleurit, kolla mund të jetë e pranishme, por prodhimi i sekrecioneve është zakonisht minimal [106]

Ekzaminimet radiologjike janë jospesifikë. Zakonisht kanë lokalizime bilaterale ose në kavitet ose lezionë në formë pykë që shoqërohen me infarkt hemorragjik. Në 10% të pacientëve me *Aspergillozë* të provuar ekzaminimi radiologjik ka qënë normal dhe pacienti ka vdekur brenda një jave.

Shpesh CT zbulon lezionet nodulare tek pacientët me radiografi normale. Përhapja hematogjene e infeksionit nga mushkëritë në tru, traktin gastrointestinal, dhe të tjera organe ndodh deri në 30% të pacientëve. [106] [107] [110]

Aspergilloza cerebrale: Organi më i rëndësishëm që preket në *Aspergillozë* e diseminuar pas mushkërive është truri. Është e habitshme tendenca e hifeve të *Aspergillusit* për të pushtuar enët cerebrale duke shkaktuar trombozë dhe infarkt. Manifestimet tipike janë neurologjike fokale, duke përfshirë hemiparezat dhe paralizën e nervave të kokës dhe shënja të depresionit të SNQ. [106]

Sinoziti. Zakonisht preket sinusi maxillar. CT scan është i dobishëm në vendosjen e diagnosës së sëmundjes. MRI është ekzaminimi më i ndjeshëm dhe mund të bëjë një diagnozë diferenciale me mycetomën. Përhapja direkte ose me rrugë hematogjene nga një sinus i infektuar mund të shkaktojë invazion vascular. [106] [108]

Otomykoza: Otomykoza është infeksioni i kanalit të jashtëm të dëgjimit. Zakonisht shkaktohet nga *A. niger* dhe *A. fumigatus*. Pacientët paraqesin rënie të dëgjimit, kruajtje, dhimbje ose sekrecione nga kanali i veshit. Otokopi zbulon rritje vegjetative në ngjyrë të gjelbër ose të zezë në cerumin ose mbeturina në kanalim e dëgjimit. ^{[106][108]}

Metodat aktuale për diagnostikimin e infeksioneve invazive fungale duhet të përfshijnë vlerësimin e shenjave klinike, ekzaminimin mykologjik me mikroskopi dhe kulture, si dhe teknikat e tjera (p.sh. zbulimin e antitropave dhe antigjeneve, metodat molekulare), metodat endoskopike imazherike, citologjike dhe /ose histologjike. ^{[106][113]}

Testimi serologjik për AI është i bazuar në zbulimin e Ag. Testimi i antitropave nuk është i dobishëm në pacientët neutropenike për shkak të funksionit të dëmtuar të limfociteve. Testimi i antigjenit bazohet në zbulimin e Ag galaktomannan (GM), i cili është një polisaharid i murit qelizor. Rekomandohet zbulimi Ag në gjak dhe LCS. Testimi për Ag galactomannan (ELISA) në pacientët granulocitopenikë ka treguar një specificitet 90%-100% dhe ndjeshmëri 80%-100%. Galaktomannan mund të lirohet nga disa spp *Aspergillus* dhe qarkullimi i tij në serum është i rastit prandaj testimi duhet të kryhet të paktën dy herë në javë. Indeksi cut-off it për pozitivitet është 0.5 i matur në dy mostrat të njëpasnjëshme. ^{[106][115]}

Parandalimi dhe trajtimi i AI lidhet me masat për të ulur imunosupresionin dhe rindërtuar mbrojtjen imune. Immunoterapia është e domosdoshme për të rritur numrin e fagociteve dhe shkurtuar zgjatjen e neutropenisë. Trajtimi i AI përfshin kombinimin e terapisë antifungale (Voriconazole, Amphotericin B) me ndërhyrjen kirurgjikale, nëse është e mundur, në varësi të zonës të përfshirë. ^{[106][107][110][111]}

Diagnostikimi dhe trajtimi i AI rezulton i pakënaqësëm me një mortalitet mesatar që shkon deri në 50%. Mortaliteti i pacientëve mbas transplantit të palcës mund të shkojë më lart deri në 95%. Vonesat në diagnozën e AI janë të shpeshta dhe janë të lidhur me një normë të lartë vdekshmërie. ^[110]

1.10.2 FUNGET INVAZIVE JO-ASPERGILUS.

Funge patogjene të tjera shkaktare të infeksioneve fungale janë *Fusarium*, *Mucor*, *Alternaria* dhe *Scedosporium*. ^[107] Diferencimi i tyre është i rëndësishëm për shkak të ndryshimit të ndjeshmërisë ndaj agjentëve antifungale. Megjithëse infeksionet e shkaktuara prej tyre janë relativisht të rralla është vënë re një rritje e incidencës kohët e fundit. Shumica e infeksioneve të diseminuara janë shkaktuar nga inhalimi i sporeve. Këto mikroorganizma shkaktajnë infeksione tek pacientët me neutropeni, infeksionet zakonisht janë të formës së përhapur dhe shpesh kanë përfundim fatal në mungesë të forcave imune. Të dy speciet *Fusarium* and *Scedosporium* janë në gjendje të përhapen me rrugë hematogjene. ^[116]

Zygomycetes. Zakonisht shkaktajnë infeksione të rralla (1.7 për 1.000.000 pacientë) kryesisht sporadike në të gjithë botën. Janë të përhapura në ajër, tokë dhe ujë. Speciet kryesore të kësaj gjinie janë *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, dhe *Cunninghamella* që janë të njohur si shkaktarë të sëmundjeve invazive në pacientët e hospitalizuar me sëmundje hematologjike malinje, transplant HSCT, diabet, ketoacidozë. ^{[117][118]}

Pneumocystis jirovecii (ose P.carinii) është një mikroorganizëm që shkakton infeksione tek pacientët me AIDS. Burim për P. Carinii në natyrë janë disa lloje brejtësish. Trakti respirator është porta kryesore hyrëse tek njerëzit. Pneumonia është shfaqja e parë e infeksionit kurse manifestimet ekstrapulmonare mund të vihen re tek pacientët me AIDS. Mund të preken nyjet limfatike, shpretka, palca e kockave, hepari, zorrët, traktit urogenital, sytë, veshët. Mortaliteti është i lartë tek pacientët e patrajtuar dhe vdekja ndodh si pasojë e pamjaftueshmërisë respiratore. ^[107]

2. QELLIMI I STUDIMIT

Studim i Candidemisë, agjentetëve etiologjikë të saj, faktorët e rrezikut dhe rezistenca antifungale tek pacientët e imunokompromentuar në shërbimin e Hematologjisë dhe Njësinë e Kujdesit Intensiv (RQ) në QSÛT “Nënë Tereza”

2.1 OBJEKTIVAT E STUDIMIT

- Të përcaktojë incidencën e Candidemisë tek pacientët e imunokompromentuar në shërbimin e Hematologjisë dhe R. Qëndror.
- Të identifikojë speciet Candida shkaktare të candidemisë.
- Të përcaktojë faktorët e rrezikut që favorizojnë Candideminë dhe rolin e tyre në infeksion.
- Të studiojë lidhjen e Candidemisë me kolonizimin me spp Candida.
- Të studioje kolonizimin me spp Candida dhe lidhjen e tij me faktorët e tjerë të rrezikut dhe rolin që luajnë ato në kolonizim.
- Të përcaktojë kolonizimin dhe indeksin e kolonizimit Candida, si një tregues i rëndësishëm parashikues në Candidemi.
- Të përcaktojë rezistencën e spp Candida të izoluar nga hemokultura ndaj Fluconazolit.
- Të përcaktojë vdekshmërinë dhe faktorët e rrezikut për vdekshmëri tek pacientët me Candidemi
- Të përcaktojë nivelin e kolonizimit me funge të duarve të personelit mjekësor si një burim exogjen i mundshëm i infeksionit.

- Krijimin e një algoritmi për diagnozen e infeksioneve invazive fungale.

3. PROJEKTI I STUDIMIT, MATERIALI DHE METODA

3.1 Projekti i studimit dhe kriteret.

Lloji I studimit: Studimi është i llojit prospektiv.

Periudha e studimit: Shkurt 2012 – Dhjetor 2014.

Vendi ku u krye studimi: Laboratori I Mikrobiologjisë, QSUT "Nënë Tereza" Tiranë.

Burimi I Popullatës: Pacientë të shtruar në spital, nga dy shërbime: Hematologji dhe Reanimacioni Qëndror, gjithësej 1631 pacientë.

Kriteret përfshirëse:

- Pacientë të imunokompromentuar,
- Moshë mbi 18 vjeç,
- Sipas ditëqëndrimit : 3-7 ditë; 8-14 ditë; dhe > 14 ditë.

Faktorët e rrezikut:

- Neutropenia për shkak të kemioterapisë,
- Kateterët venozë qendror,
- Antibiotikët më spektër të gjërë veprimi,
- Kortizonikët dhe immunosupresorët,
- Ushëyerja parenterale
- Ventilimi mekanik,
- Temperaturë edhe nën efektin e antibiotikeve.
- Ndërhyrje kirurgjikale sidomos trakti gastrointestinal,
- Sëmundje hematologjike malinje, Leukoza, Limfoma, Mielodisplazia,
- Diabeti,
- Peritonite,
- Kancer të organeve solide,
- Pankreatite,

- Insuficiencë renale kronike,
- Insuficiencë multiorganore.

Kriteret përjashtuese: U përjashtuan të gjitha rastet që nuk plotësonin kriteret e mësipërme.

Vlerësuam Candideminë:

Candidemia ishte përcaktuar: nga kultura e gjakut pozitive e marrë në dy vena periferike të ndryshme ku ka rezultuar e njëjta spp e Candidës ose nga një kulturë gjaku e marrë nga një venë në periferi dhe një venë qendrore ku ka rezultuar e njëjta spp e Candidës.

Morrën për ekzaminim mostrat e gjakut nga pacientë në shërbimin e RQ dhe në shërbimin e Hematologjisë. U përzgjedhën pacientë që ishin me temperaturë megjithëse në terapi me antibiotikë me spektër të gjërë veprimi dhe me faktorë të tjerë rreziku (shih më lart) për infeksione fungale sistemike. Për cdo pacient morrëm nga 2 mosta gjaku jo më pak se 10 ml gjak.

-Vlerësuam Candideminë tek të gjithë pacientët e testuar dhe lidhjen e saj me:

1. Moshën dhe gjininë e pacientëve.
2. Ditëqëndrimin në spital,
3. Kolonizimin dhe Indeks të Kolonizimit,
4. Faktorët e rrezikut:
 - Neutropenia si pasojë e kemioterapisë,
 - Kortizonikët,
 - Antibiotikët me spektër të gjërë,
 - Kateterët venozë,
 - Sepsisi,
 - Sëmundjet hematologjike malinje
 - Diabeti,
 - Ushqyerja parenterale,
 - Ventilimi mekanik,
 - Kanceri i organeve,
 - Ndërhyrjet kirurgjikale të traktit gastrointestinal,
 - Insuficiencia renale kronike.

-Identifikua spp Candida dhe vlerësuam:

1. Shpërndarjen e spp Candida të izoluar nga hemokultura sipas moshës së pacientëve,

2. Shpërndarjen e spp *Candida* të izoluar nga hemokultura sipas diagnozës klinike,

-Përcaktuar rezistencën e spp *Candida* të izoluar nga hemokultura ndaj Fluconazolit.

-Vlerësuam shkallën e kolonizimit të duarve të personelit mjekësor me spp *Candida*.

-Vlerësuam shkallën e mortalitetit dhe lidhjen e saj me *Candideminë*.

Për secilin pacient të përzgjedhur hartuam një formular tip (shih Anex), i cili u plotësua me të gjitha të dhënat e pacientit: mosha, gjinia, datën e shtrimit në spital dhe datën e daljes, dg e shtrimit dhe dg e përfundimtare, sëmundje të tjera shoqëruese, terapia me antibiotikë me spektër të gjërë, kortizonikë, kimioterapi, përdorimi ose jo i kateterit venoz qëndror, i kateterit urinar, ushqyerja parenterale, temperatura e lartë edhe nën efektin e antibiotikëve, neutropenia, i intubuar ose jo. Rezultatet e ekzaminimeve laboratorike klinike, mikrobiologjike. Rezultatet e ekzaminimeve imazherike si radiografi, ekografi, skaner apo rezonancë magnetike (shih ANEKS).

Pacientët e përzgjedhur nga të dy shërbimet u ekzaminuan duke ju marrë këto mostra klinike: urinë, fece, sputum, sekrecione bronkiale, lëkure, sekrecionet orofaringeale për të vlerësuar kolonizimin me spp të *Candidës* dhe gjak venoz për të vlerësuar *candideminë*.

3.2 Metodat Laboratorike:

- *Ekzaminimi mikroskopik:*

Për mostrat të cilat kërkonin ekzaminim mikroskopik u realizua ekzaminimi direkt me KOH 10 – 20% për të parë në mikroskop praninë ose jo të qelizave të fungeve, strukturën e tyre maja ose filamente dhe për të interpretuar më mirë një kolonizim nga një infeksion i vërtetë. Në varësi të llojit të agjentit fungal ne përdorem metoda ngjyrimi si: ngjyrimi i Gramit dhe Giemsa.

- *Ekzaminimi në kulturë:*

Mostrat klinike si urina, fece, sputum, sekrecione bronkiale, lëkurë, sekrecionet orofaringeale nga kateterët u kultivuan në terrenin Sabouraud dextrosë agar (SDA) dhe brain heart infusion (BHI). Tereni u përgatit pa Cyclohexamid për të përjashtuar mundësinë e frenimit të fungeve oportuniste. Për mostrat të cilat ishin të kontaminuara me baktere (si fece, lëkura, sputum) terrenit ju shtua një antibiotik Chloramphenicol. Kulturat u inkubuan në termostat në temperaturën nga 25°C to 37° C për 3 deri në 7 ditë në varësi të llojit të agjentit fungal.

Mostra klinike gjaku u inokulua në flakonat e hemokulturës (brain heart infusion) duke ruajtur kushtet e sterilitetit dhe u inkubuan në aparatit BacT/ALERT (sipas protokollit bioMerieux) për 7 ditë. Për hemokulturat të cilat rezultuan positive përgatitëm një preparat mikroskopik të ngjyrosur me Gramin. Të gjitha hemokulturat që rezultuan positive për qeliza maja në mikroskopi ju bë subkultura në terrenin agar gjak dhe Sabouraud dextrose agar për të izoluar agjentin fungal. Për të gjitha hemokulturat që rezultuan positive për *Candida* në kulturë, ne bëmë identifikimin në nivelin e species duke përdorur metodat konvencionale dhe metodën automatike me sistemin Vitek 2 compact. Kurse hemokulturat negative u ekzaminuan deri në 7 ditë për të konfirmuar rezultatin negativ.

3.3 Identifikimi fenotipik në nivelin e species.

Identifikimi i spp të *Candidës* nga mostrat klinike me përjashtim të gjakut u bë duke u bazuar tek kriteret standarte të identifikimit sipas metodave konvencionale. ^{[24][74][82][122]}

U studiu morfologjia e kolonive të rritura në kulturë: madhësia, ngjyra, forma, konsistenca, koha e rritjes. Kolonia e rritur u ekzaminua në mikroskop (ngjyrim me metodën e Gramit) për të parë karakteristikat morfologjike të qelizës: strukturën njëqelizore (maja), formën dhe vendosjen e tyre. Studjuam vetitë biokimike nëpërmjet testeve të asimilimit të karbohidrateve. Për identifikimin e spp të *Candidës* të izoluar nga mostrat e kolonizuara përdorëm sistemin INTEGRAL SYSTEM YEAST Plus Ref. 71822 (sipas protokollit Liofilchem). Është një system që përmban 24 gropëza me substrat biokimik që shërbejnë për identifikimin e shumicës së majave me rëndësi klinike dhe përcaktimin e ndjeshmërisë ndaj antimykotikëve. Një suspension qelizor me solucion fiziologjik me densitet 0.5 McFarland u përgatit dhe u inokulua në system i cili u inkubua në 37 °C për 48 orë. Ky test bazohet në reaksionin e asimilimit të sheqernave. Vlerësimi i testit bëhet me sy të lirë duke parë ndryshimin e ngjyrës së gropëzave. Ndryshimi i ngjyrës nga e purpur në të verdhë tregon për një reaksion pozitiv. Nga kombinimi i reaksioneve pozitive dhe negative formohet një kod numerik dhe duke përdorur tabelën e kodeve bëhet identifikimi i majave të izoluar.

Për identifikimin e spp *Candida* përdorëm terrenin Chromatic Candida (sipas Liofilchem) i cili është një teren selektiv për izolimin dhe diferencimin e specieve *Candida*. Mostrat klinike u mbollën direkt në teren i cili u inkubua në 37° C për 3 ditë. Identifikimi u bë në bazë të ngjyrës së kolonisë që formojnë speciet e ndryshme të *Candidës* kur inokulohen në teren. Kolonitë me ngjyrë të gjelbër i përkasin species *C. albicans*, ato me ngjyre blu *C. tropicalis*, ngjyra lejla për *C. krusei* dhe kolonitë bezhë për *C. glabrata*.

Për identifikimin e *C. albicans* në përdorëm edhe testin i filamentimit të qelizës maja (germ tub test)^[75]. Në një serum normal prej 1ml inokuluan 2 -3 koloni 24 orëshe të *Candidës* të rritur në terrenin Sabouraud agar. Ky suspension u inkubua në termostat në temperaturën 37°C për 2 – 3 orë dhe më pas u ekzaminua në mikroskop. Testi u konsiderua pozitiv nëse > 20% e qelizave të ovale të *Candidës* pësojnë një zgjatim në formën e një filamenti.

Identifikimi i spp *Candida* të izoluar nga hemokultura u bë me sistemin Vitek 2 compact (sipas protokollit bioMerieux). Karta VITEK ID-YST përbëhet nga 64 gropëza me 47 teste biokimike fluoeshente. Kartat përmbajnë 20 teste të asimilimit të karbohidrateve, tetë substrate për zbulimin e oksidazës, nëntë substrate për zbulimin e arillamidazave dhe katër teste të tjera: fosfataza, urea, nitrati dhe actidioni (sipas bioMerieux).

Nga kultura e pastër 24 orëshe e *Candidës* në terrenin agar Sabouraud marrëm disa koloni (4 – 5) dhe përgatitëm në një tub steril polistireni një pezulli me solucion fiziologjik 0.45%. Pezullia u përgatit me densitetin 2 McFarland të cilin e matëm në një instrument që mat densitetin optik sipas rekomandimeve të prodhuesit (bioMerieux). Tubat i vendosëm në kaseta dhe brenda tubit vendosëm kartën përkatëse të identifikimit ID-YST. Kasetat futen në aparat dhe aparati i transferon ato në mënyrë automatike në inkubator (T 35°C). Cdo 15 min kartat i nënshtrohen një matje me fluoeshencë. Secili profil interpretohet sipas një algoritmi specifik. Mbas një periudhe inkubimi rreth 15 orë rezultati i profilit krahasohet me ato të kartës ID-YST dhe në këtë mënyrë bëhet identifikimi përfundimtar i mikroorganizmit.

Ne interpretuam rezultatet e nxjera nga aparati duke marë në konsideratë ato rezultate ku identifikimi ishte bërë i saktë deri në nivelin e species. Për rezultatet me diferencim të ulët u përsërit ekzaminimi me metodat e tjera konvencionale shtesë.

3.4 Testimi i ndjeshmërisë së spp *Candida* ndaj Fluconazolit.

Ne përdorëm metodën konvencionale me disk difuzion sipas CLSI protokolli M44-A. (2009) ^[119] dhe metodën automatike me sistemin Vitek 2 (bioMerieux) sipas standarteve EUKAST ^[121].

Procedura për kryerjen e testit disk difuzion në agar:

1- Prgatitja e inokulimit: Direkt nga kultura e pastër 24 orëshe e *Candidës* e rritur në terrenin agar gjak ose Sabouraud agar zgjedhem 4-5 koloni me diametër rreth 1mm dhe krijuam një turbulli me 5ml sol.fiziologjik. Mbasi e përziejme në vortex për 15 sekonda e kontrollojmë turbullirën duke e krahasuar me standartin 0.5 McFarland.

2-Inokuluam suspensionin brenda 15 minutave nga momenti i përgatitjes në pjatën e testit në terrenin Mueller- Hinton Agar me 2% Glukozë dhe 0.5ug/ml Blu Methylen (Me tampon steril i cili njomet tek pezullia e krijuar dhe shtryllet në faqet e brendëshme të tubit për të larguar tepricën). Tamponin e aplikuam mbi sipërfaqen e terrenit dhe e hapëm në mënyre uniforme. Mbas aplikimit pjatën e lamë të hapur për 3-5 min për të larguar lagështirën e tepërt.

3-Mbi sipërfaqen e pjatës (jo më vonë se 15 min nga momenti i mbjelljes) vendosëm diskun e Fluconazolit.

4-Pjatat i inkubuam në termostat në temperaturë 35°C (± 2° C).

5-Mbas 24 orësh, lexuam dhe interpretuam rezultatet duke matur diametrin e zonës së frenimit (D) duke u bazuar te kriteret standarte sipas CLSI ^[119]

Vlerësuam me: S (i ndjeshëm) kur diametri i zonës së frenimit ishte $D \geq 19$ mm, S-DD (Njeshmëri e varur nga doza) kur diametri I zonës së frenimit ishte $D = 15-18$ mm dhe R (Rezistent) kur diametri i zonës së frenimit ishte $D \leq 14$ mm.

*Testimi i ndjeshmërisë së spp *Candida* ndaj FLU me sistemin VITEK-2 (AST-YS01; bioMérieux).*

Është një sistem plotësisht i automatizuar dhe përcakton përqëndrimin minimal frenues (MIC) në mënyrë spektrofotometrike, duke eliminuar kështu gabimet subjektive. Është version i metodës së mikro-hollimit.

Procedura: Nga kultura e pastër 24 orëshe e *Candidës* në terrenin agar Sabouraud përgatitëm në një tub steril polistireni një pezulli me solucion fiziologjik 0.45%. Pezullia u përgatit me densitetin 1.8 – 2.2 McFarland. Tubat i vendosëm në kasete dhe brënda tubit vendosëm kartën përkatëse të identifikimit. Kasetat futen në aparat ku vazhdon në mënyrë automatike inkubimi deri në përcaktimin e ndjeshmërisë. Rezultati del afërsisht mbas 9.1 – 27.1 orësh në varesi nga koha e rritjes. Vlerësimi i rezultatit u bë duke patur parasysh përqëndrimin minimal frenues (PMF) dhe rezultatet u shprehën në mikrogramë për mililitër. Interpretimi u bë duke patur parasysh kufirin (breakpoint) sipas EUCAST (Komiteti European për Testimin e Ndjeshmërisë Antimikrobike). Breakpoint sipas EUCAST janë specifike për spp dhe aplikohen kryesisht për *C.albicans*, *C.parapsilosis* dhe *C.tropicalis* kurse breakpoint sipas CLSI aplikohen për të gjitha spp *Candida*. ^[120]

Tabela 3.4.1: Kufiri (breakpoint) i FLU për spp Candida sipas EUCAST

		PMF (µg/ml)									
FLU	Standartet	C.albicans		C.glabrata		C.parapsilosis		C.tropicalis		C.krusei	
		S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
		EUCAST	2	4	0.002	32	2	4	2	4	-

Sipas EUKAST nuk ka interpretim për FLU me C. krusei sepse kjo specie konsiderohet të ketë rezistente të brendëshme ndal FLU^[120]

3.5 Vlerësuam Kolonizimin Candida dhe Indeksit e Kolonizimit Candida:

Kolonizimi Candida u përcaktua nga izolimi i species Candida në mostrat klinike. Indeksi i Kolonizimit Candida u llogarit nga raporti i numrit të kulturave pozitive të mostrave klinike (duke përjashtuar kulturat e gjakut) me numrin total të mostrave të marra nga pacienti. Cdo vlerë e raportit ≥ 0.5 u konsiderua pozitive (Sipas Pittet).^[123]

$$IKC = \frac{\text{Nr e mostrave të kolonizuara}}{\text{Nr total të mostrave të testuara.}}$$

Vlerësuam kolonizimin në lidhje me:

1. Moshën dhe gjininë,
2. Ditëqëndrimin në spital, dinamikën e kolonizimit sipas ditëve të observimit,
3. Faktorët e rrezikut që kemi perzgjedhur (shih me lart),
4. Numrin e vendeve të kolonizuara: në një mostër klinike ose në disa mostra,
5. Numrin e spp Candida që kolonizojnë mostrat klinike: një spp ose dy spp të ndryshme,
6. Shkallën e kolonizimit (ngarkesa e kulturës).

Përzgjedhëm 70 pacientë të shtruar në RQ dhe 70 pacientë të shtruar në Hematologji të cilët u monitoruan për 14 ditë. Përzgjedhëm pacientë të pa trajtuar dhe pa profilaksi me antimykotikë.

Diten e parë të shtrimit në spital, ditën e shtatë dhe mbas ditës së 14 morrëm mostra klinike për survejancën mykologjike: tampon nga orofaringsi, sputum ose sekrecione trakeobronkiale, fece ose tampon rektal, urinë, lëkurë (shih ANEKSE). Të gjitha mostrat u morrën u transportuan dhe u analizuan në laborator deri në identifikimin e species, sipas kritereve standarte të izolimit dhe identifikimit (shih në paragrafet e lartpërmendur). U bë identifikimi në nivelin e species së Candidës dhe u përcaktua shkalla e kolonizimit nga ngarkesa e kulturës d.m.th numri i kolonive të Candidës të rritura mbi sipërfaqen e terrenit. Kulturat me rritje të dobët u vlerësuan me një + ose $\leq 10^3$, kulturat me ngarkesë të moderuar me dy ++ ose 10^4 kultura me shumë ngarkese me tre +++ ose $\geq 10^5$

3.6 Vlerësuam vdekshmërinë dhe faktorët e rrezikut për vdekshmëri tek pacientët me Candidemi.

Përzgjedhëm të gjitha rastet me Candidemi duke shënuar karakteristikat demografike të tyre: moshë, gjinia, faktorët e rrezikut si neutropenia, kateteri venoz qëndror, ushqyerja parenterale, sëmundjet malinje dhe diabeti. Faktorët e rrezikut për vdekje u vlerësuan midis grupit të pacientëve që patën përfundim fatal dhe atyre që mbijetuan. Sinjifikanca u vlerësua me anën e analizës së regresionit logjistik univariat dhe multivariate.

3.7 Vlerësuam kolonizimin me funge të duarve të personelit mjekësor.

Ne përzgjedhëm 15 infermierë nga shërbimi i RQ dhe 18 nga shërbimi i Hematologjisë në QSUT. U plotësua një pyetësor për numrin e larjes së duarve gjatë orarit të punës, përdorimin ose jo të dorezave dhe sa shpesh ndërohen ato, përdorimin ose jo të dezinfektantëve të duarve dhe prezencën në lëkurën e dorës të dermatiteve ose ekzemave (shih Anex).

Mostrat klinike i morrëm gjatë rutinës së punës pa ndonjë përgatitje paraprake (larje duarsh). Përdorëm metodën standarte^[166] të dy duart u vendosën në vaskë sterile e cila përmbante terrenin brain heart infusion broth me antibiotik gentamicin. Pas marrjes së mostrave ato u zbrazën në tuba sterile dhe u dërguan në laborator. Prej tubave u morr një sasi 0.1 ml për subkulture dhe u mboll në një pjatë në terrenin agar Sabouraud dextroze. Tubat me 19.9 ml teren të lëngshëm dhe pjatat e subkulturës u inkubuan në 37°C për 6 ditë. Mbas inkubimit terrenet e turbulluara u kaluan për subkulturë. Diten e 6 u kaluan në subkulturë dhe ato terene që nuk kishin formuar turbullirë. Vlerësimi dhe identifikimi i specieve Candida u bë sipas metodës konvencionale (shih me sipër).

3.8 Metodologjia e analizës statistikore

Për analizimin e të dhënave u përdor programi statistikor SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences).

Variablat kategorike u paraqiten sipas frekuencës absolute dhe relative të tyre të shprehur në përqindje dhe u përdor testi statistikor i hi-katrorit (χ^2) dhe testi ekzakt i Fisherit për krahasimin e tyre.

Të dhënat e vazhduara janë paraqitur me mesataren (M), deviacionin standard (SD).

Është përdorur testi i studentit t dhe ANOVA për krahasimin e mesatares së variableve të vazhduar.

Për vlerësimin e riskut të kolonizimit të mostrave, vlerësimin e riskut për Candidemi dhe vdekshmërisë nga Candidemia është përdorur analiza e riskut relativ (RR).

Për vlerësimin e faktorëve të riskut për Candidemi dhe për mortlitetin nga Candidemia është përdorur analiza e regresionit logjistik univariat dhe multivariat që kontrollon për konfonduesit e mundshëm. Janë raportuar raporti i gjasave OR dhe intervali i besimit 95% CI.

Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$. Testet statistikore janë të dyanshme. Janë përdorur tabela dhe grafike për vizualizimin e të dhënave.

4. REZULTATET

Studimi u krye në Laboratorin e Mikrobiologjisë në QSUT “Nënë Tereza”, Tiranë.

Në studim u përfshinë gjithësej 1631 pacientë të imunokompromentuar nga shërbimi i Hematologjisë (575) dhe nga R. Qëndror (1056), të përzgjedhur sipas kritereve të përcaktuara në studim. Në tabelën e mëposhtme paraqitet grupimi i pacientëve sipas gjinisë dhe moshës.

Tabela 4. 36 Karakteristikat demografike të rasteve të përfshirë në studim

Variablat	N	%	P
Gjinia			
Femra	690	42.0	<0.01
Meshkuj	941	58.0	
Mosha, M (SD)	53.7 (\pm 9.3)	[18 – 88]	
Grupmosha			
18 - 34	261	16.0	<0.01
35 - 55	519	31.0	
55- 88	850	53 .0	
Totali	1631	100.0	

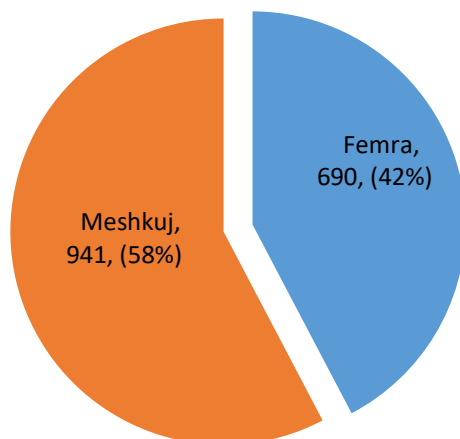


Figura 4. 33 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë

Vihet re nje dominancë e gjinisë mashkullore (58%) me atë femërore (42%). Midis 1631 pacientëve vihet re një variabilitet moshe që varion minimum-maksimum nga 18 – 88 vjec mesatarja \pm (SD) ishte 53.7 (\pm 9.3). Mbizoterojnë pacientët në grupmoshën 55-88 vjec (53%), ($p < 0.01$).

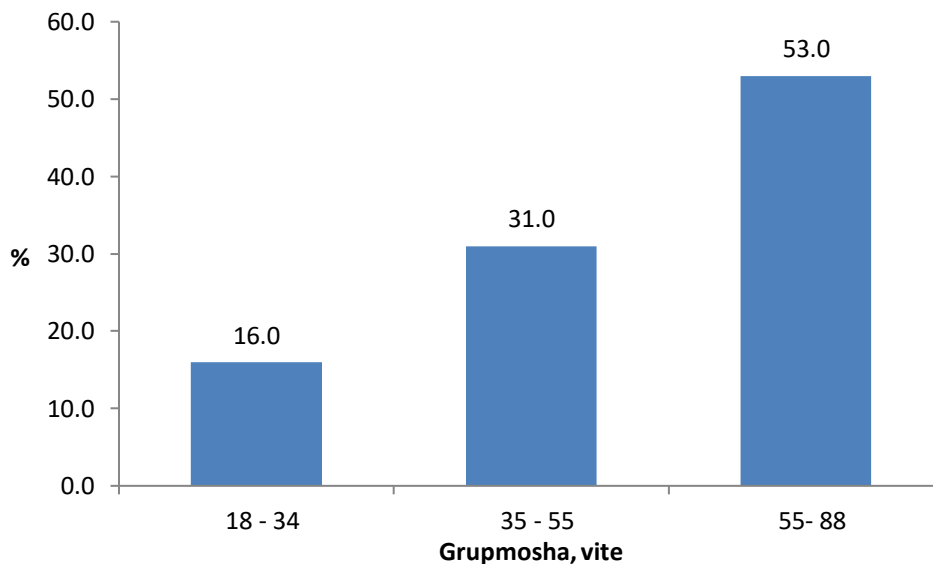


Figura 4. 34 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës

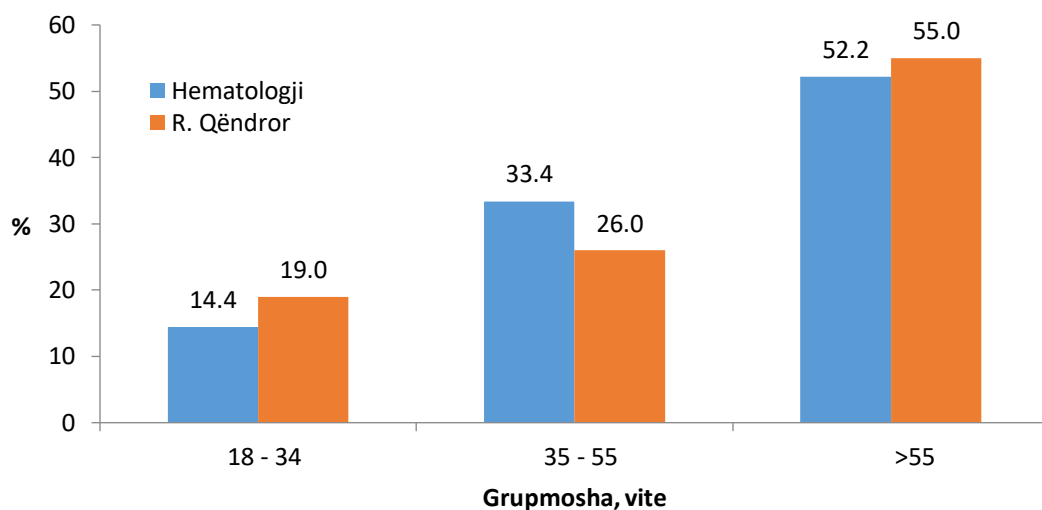


Figura 4. 35 Shpërndarja e pacientëve në shërbimin e Hematologjisë dhe R. Qëndror sipas grupmoshës

-Hematologji

Nga shërbimi i Hematologjisë në studim u përfshinë 575 pacientë. Vihet re një numër më i madh pacientësh me rritjen e moshës: 83 (14.4%) pacientë ishin të grupmoshës 18-35 vjeç, 192 (33.4%) pacientë ishin të grupmoshës 35-55 vjeç dhe 300 pacientë ishin të grupmoshës më të madhe se 55 vjeç, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm mes tyre ($\chi^2= 122.8$ $p<0.01$).

- Shpërndarja e pacientëve në R.Qëndror sipas moshës.

Nga Reanimacioni Qëndror në studim u përfshinë 1056 pacientë. 195(19%) pacientë ishin të grupmoshës 18-34 vjeç, 275 (26%) pacientë ishin të grupmoshës 35-55 vjeç dhe shumica e pacientëve, 586 (55%) ishin të grupmoshës më të madhe se 55 vjeç, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm mes tyre ($\chi^2= 242.4$ $p<0.01$).

Tabela 4. 37 Shpërndarja e pacientëve sipas diagnozës klinike në Hematologji dhe R. Qëndror.

Diagnozat klinike	N	%	P
Hematologji			
Leukoza mieloide akute/kronike	130	22.6	<0.01
Leukoze limfoide akute/kronike	202	35.1	
Limfomat: HL/NHL	102	17.7	
Mielodislazi	141	24.5	

R. Qëndror		
Karcinoma /peritonite/ kirurgji (gastrointestinale)	305	28.8
Insuf.renale, nefropati, diabet, komë	351	33
Sëmundje hematologjike	64	6.1
Pankreatite dhe insuf. Hepatike	130	12.1
Insuf. Multiorganore	61	5.7
Gjendje septike	57	5.3
Edeme pulmonare	88	8.3

<0.01

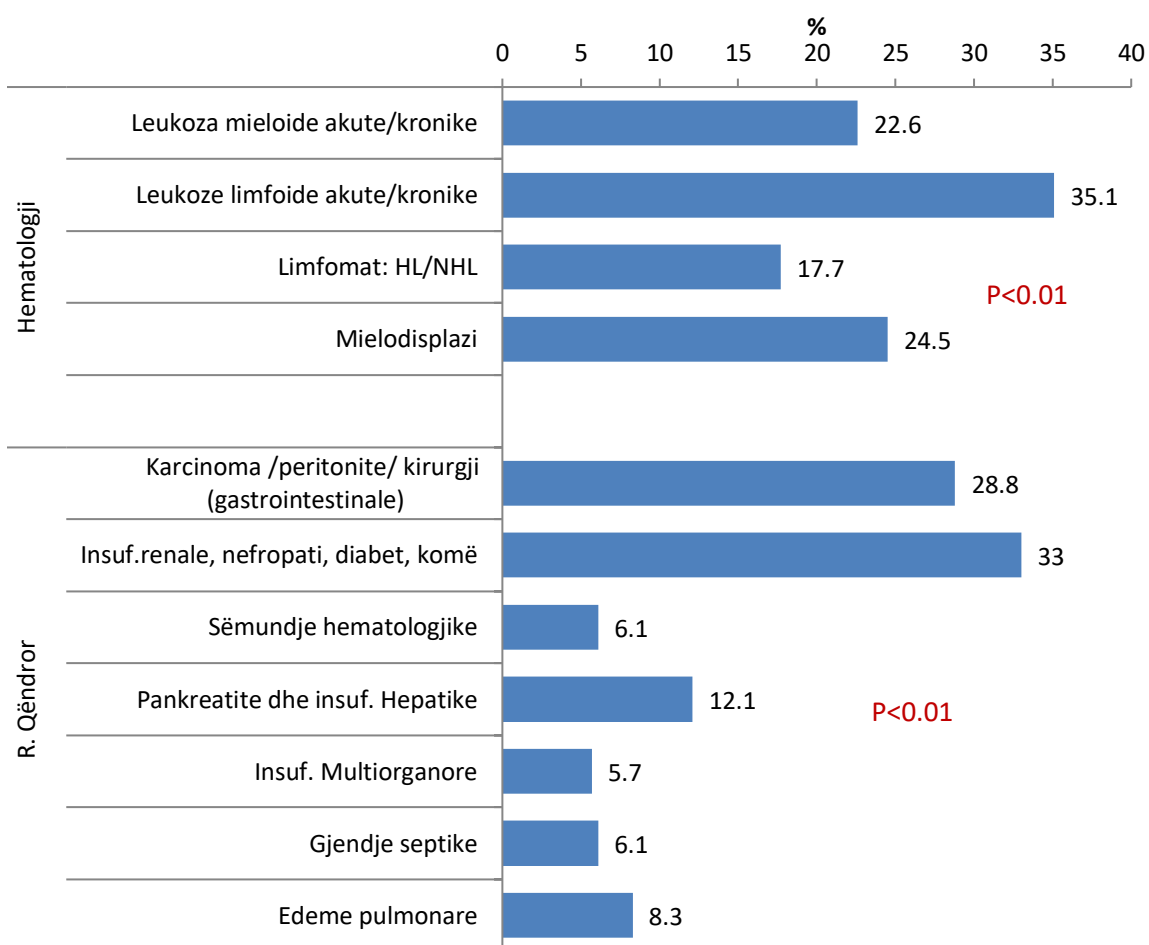


Figura 4. 36 Shpërndarja e pacientëve sipas diagnozës klinike në Hematologji dhe R. Qëndror.

- Lidhur me diagnozat e përcaktuara mes rasteve të përfshirë në studim në hematologji, 130 ose 22.6% e pacientëve ishin diagnostikuar me Leukozë mieloide akute dhe kronike, 202 ose 35.1% e pacientëve ishin të diagnostikuar me Leukozë limfoide akute dhe kronike, 102 ose 24.5% e pacientëve me Limfomë dhe 141 ose 24.5% e pacientëve me Mielodislazi. Mbizotëron diagnoza e Leukozave limfoide me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me diagnozat e tjera ($\chi^2= 37.1$ $p<0.01$).

- Diagnozot mbizotëruese në RQ janë Insuf.renale, nefropati, diabet, komë 351 (33%) raste, ndjekur nga karcinoma / peritonite / kirurgji (gastrointestinale) 305 (28.8%), pankreatite dhe insuf. hepatike 130 (12.1%), edema pulmonare 81 (8.3%), sëmundje hematologjike dhe gjendje septike me nga 64 (6.1%) raste secila dhe Insuficiencë multiorganore 61 (5.7%) raste ($\chi^2= 149$ $p<0.01$).

Tabela 4. 38 Shpërndarja e rasteve sipas patologjive dhe grupmoshës në Hematologji

Grupmosha	LAM		LLC		Limfomat HL/NHL		MDS	
18 - 34	29	22.3	14	6.9	21	20.6	19	13.5
35 - 55	69	53.1	60	29.7	22	21.6	41	29.1
>55	32	24.6	128	63.4	59	57.8	81	57.4
Totali	130	100.0	202	100.0	102	100.0	141	100.0

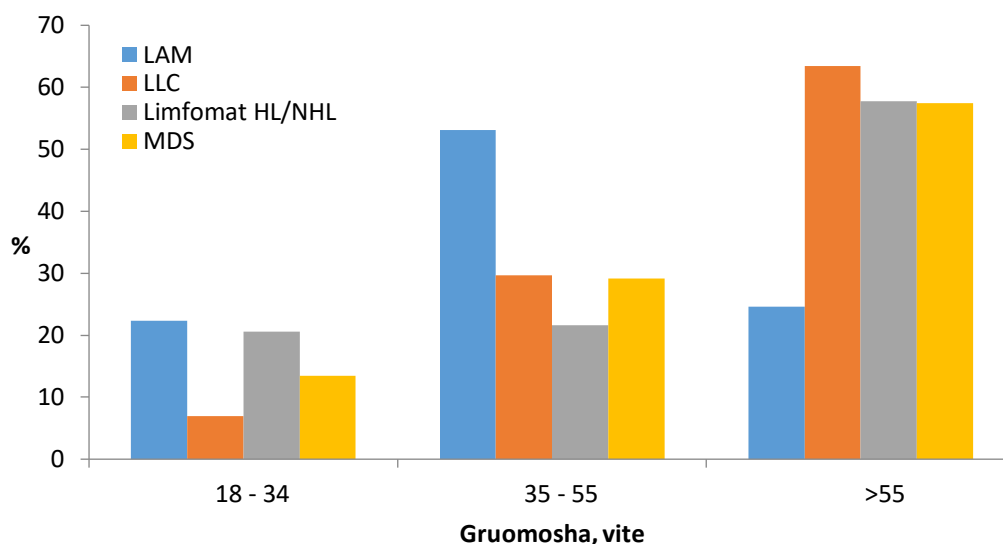


Figura 4.37 Shpërndarja e rasteve sipas patologjive dhe grupmoshës në Hematologji

Në hematologji u gjet një trend sinjifikant në rritje të moshës sipas patologjive:

-Diagnoza e LAM mbizotëron tek pacientet e grupmoshës 35-55 vjeç (53.1%), me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ($\chi^2= 22.9$ $p<0.01$).

-Diagnoza e LLC mbizotëron tek pacientët e grupmoshës >55 vjeç (63.4%), me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ($\chi^2= 97.7$ $p<0.01$).

-Limfomat HL/NHL mbizotëron tek pacientet e grupmoshës >55 vjeç (57.8%), me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ($\chi^2= 27.5$ $p<0.01$).

MDS mbizotëron tek pacientët e grupmoshës >55 vjeç (57.4%), me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ($\chi^2= 42.0$ $p<0.01$).

Tabela 4.39 Shpërndarja e pacientëve sipas ditë qëndrimit në Hematologji dhe RQ

Ditë qëndrimi (ditë)	Hematologji		R. Qëndror	
	N	%	N	%
3 - 7	310	53.9	674	63.8
8 - 14	195	33.9	312	29.5
>14	70	12.2	70	6.7
Totali	575	100.0	1056	100.0

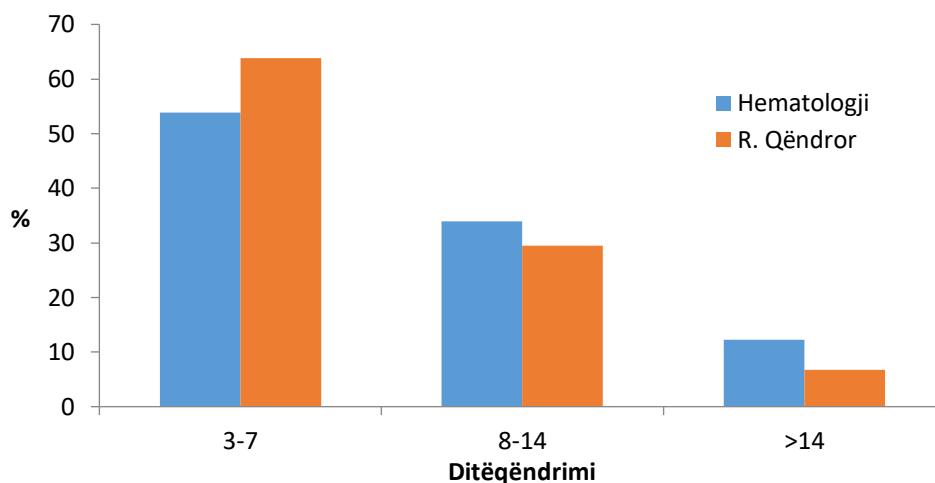


Figura 4. 38 Shpërndarja e pacientëve sipas ditë qëndrimit në Hematologji dhe RQ

-Në hematologji sipas grupimit të ditëqëndrimit vihet re se kemi një dominim të pacientëve të cilët kanë qëndruar të hospitalizuar 3-7 ditë (53.9%), duke u ndjekur nga pacientë të cilët kanë qëndruar 8-14 ditë (33.9%) dhe më pak nga pacientë të cilët kanë qëndruar më shumë se 14 ditë (12.2%), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2= 150.3$, $p<0.01$).

-Edhe në R.Qëndror vihet re se kemi një dominim të pacientëve të cilët kanë qëndruar të hospitalizuar 3-7 ditë (63.8%) , duke u ndjekur nga pacientë të cilët kanë qëndruar 8-14 ditë (29.5%) dhe më pak nga pacientë të cilët kanë qëndruar më shumë se 14 ditë (6.7%), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2= 525.0$ $p<0.01$).

Tabela 4. 40 Shpërndarja e pacientëve sipas faktorëve të tjerë të rrezikut për Candidemi në Hematologji dhe R.Qëndror.

Faktorët e rrezikut	N	%	P
Hematologji			
Neutropeni	21	3.7	<0.01
Kimioterapi	340	59.1	

Kateteri qendror	103	17.9	
Gjendje septike	23	4.0	
Antibiotikët me spektër te gjerë	498	86.6	
R. Qendror			
Kateter venoz qëndror	812	76.9	
Antibiotikët me spektër të gjerë	1056	100.0	
Diabeti	168	15.9	
Karcinomat	161	15.2	<0.01
Ndërhyrjet kirurgjikale	132	12.5	
Ushqyerja parenterale	367	34.8	

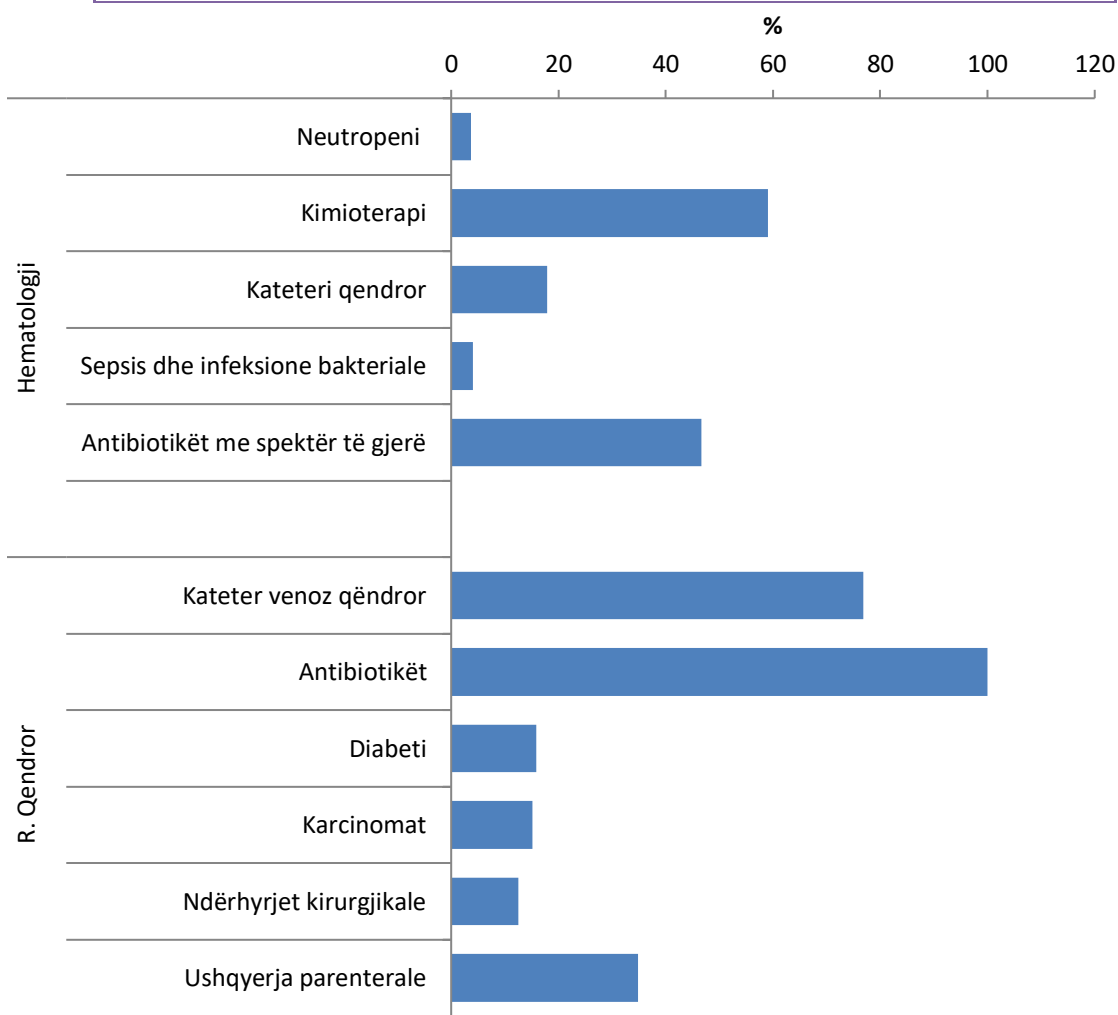


Figura 4. 39 Shpërndarja e pacientëve sipas faktorëve të tjerë të rrezikut për Candidemi në Hematologji dhe R.Qëndror.

-Nga faktorët e rrezikut në Hematologji mbizotëron përdorimi i antibiotikëve me spektër të gjerë (86.6%), kimioterapia (59.1%), kateteri qëndror (17.9%), sepsis dhe infeksione bakteriale (4%) dhe neutropenia (3.7%), me ndryshim sinjifikant ($\chi^2 = 56.2$, $p < 0.01$).

-Nga faktoret e rrezikut në R.Qëndror mbizotëron përdorimi i antibiotikëve (100%) ndjekur nga kateter venoz qëndror (76.9%), ushqyerja parenterale (34.8%), diabeti (15.9%), karcinomat (15.2%), ndërhyrjet kirurgjikale 12.5% me ndryshim sinjifikant ($\chi^2 = 42.8$, $p < 0.01$).

Tabela 4. 41 Dinamika e kolonizimit duke përcaktuar IKC sipas ditëve të observimit.

Shërbimi	IKC \geq 5	IKC \geq 5	IKC \geq 5	95%CI	P
	D1	D7	D14		
Hematologji	20 (28.5)	22 (31.4)	29 (41.4)	29.74 - 53.80	0.1
R. Qëndror	26 (37.1)	29 (41.4)	37 (52.9)	40.59 - 64.95	0.06

Në shërbimin e hematologjisë nga tabela vihat re se ditën e parë të observimit rezultuan 28.5% e pacientëve të kolonizuar. U vu re një tendencë në rritje e kolonizimit të pacientëve nga dita e 1-re e observimit (28.5%) në ditën e 7 (31.4) dhe në ditën e 14 (41.4%), por trendi nuk është sinjifikant ($\chi^2_{\text{for trend}} = 2.5$, $p = 0.1$).

Në R. Qëndror ditën e parë të observimit rezultuan 37.1% e pacientëve të kolonizuar dhe u vu re një tendencë në rritje e kolonizimit të pacientëve nga dita e 1-re observimit (37.1%) në ditën e 7 (41.4) dhe në ditën e 14 (52.9%), dhe trendi është shumë afër sinjifikancës ($\chi^2_{\text{for trend}} = 3.5$, $p = 0.06$).

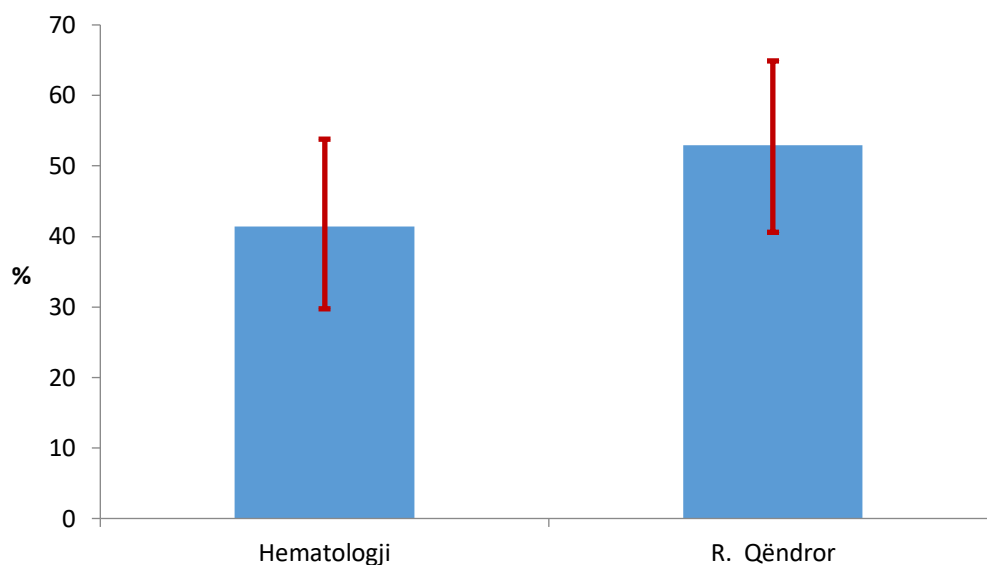


Figura 4.40 Vlerësimi i kolonizimit me *Candida* sp sipas IKC (error bars 95%CI).

Nëse do ti referoheshim numrit të pacientëve (70) në hematologji rezultuan: 29 pacientë me $IKC \geq 0.5$ ose 41.4% e tyre (95%CI 29.74 - 53.80) kurse në R. Qëndror rezultuan: 37 pacientë me $IKC \geq 0.5$ ose 52.9% e tyre (95%CI 40.59 - 64.95), pa ndryshim sinjifikant ndërmjet dy shërbimeve ($\chi^2 = 1.8$, $p=0.2$).

Tabela 4.42 Shpërndarja e rasteve me $IKC \geq 0.5$ sipas grupmoshës në Hematologji dhe R. Qëndror.

Grupmosha	Hematologji ($IKC \geq 0.5$ N (%))	R. Qëndror ($IKC \geq 0.5$ N (%))
18 - 34	6 (20.7)	6 (16.2)
35 - 55	6 (20.7)	10 (27.0)
>55	17 (58.6)	21 (56.7)
P	0.01	<0.01

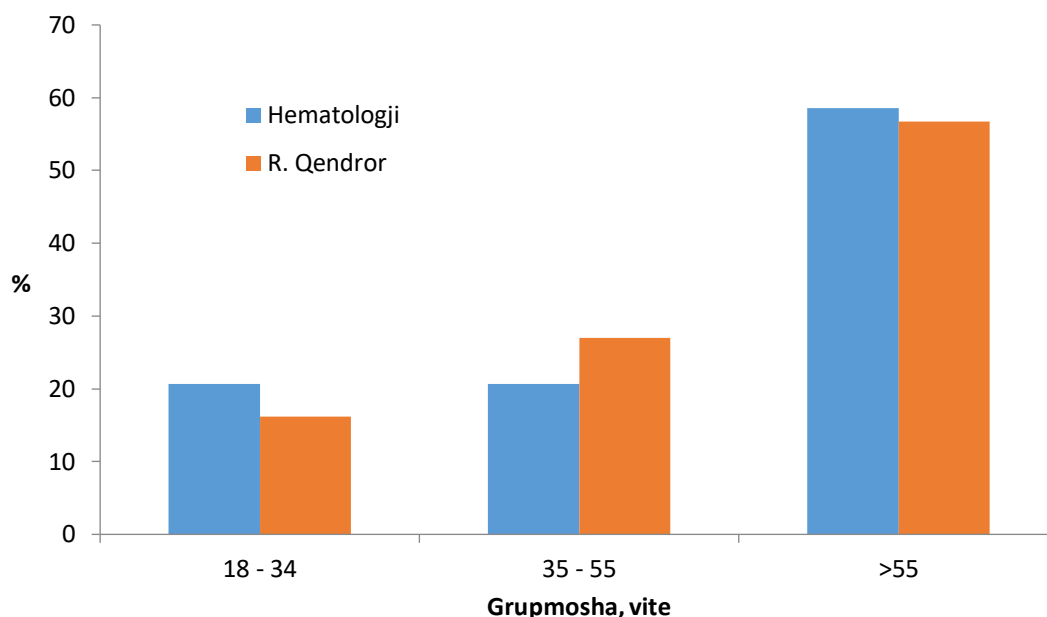


Figura 4.41 Shpërndarja e rasteve me IKC ≥ 0.5 sipas grupmoshës në Hematologji dhe RQ

- Në Hematologji në grupmoshën 18-34 vjeç me IKC ≥ 0.5 rezultuan 6 (20.7%) pacientë, në grupmoshën 35-55 vjeç 6 (20.7%) pacientë ndërsa shumica e rasteve me IKC ≥ 0.5 i përkasin grupmoshës >55 vjeç 17 (58.6%) pacientë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet grupmoshave, ($\chi^2=8.3$, $p=0.01$).

- Në RQ me IKC ≥ 0.5 në grupmoshën 18-34 vjeç janë 6 (16.2%) raste, në grupmoshën 35-55 vjeç janë 10 (27%) raste ndërsa shumica e rasteve me IKC ≥ 0.5 i përkasin grupmoshës >55 vjeç 21 (56.7%) pacientë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet grupmoshave, ($\chi^2=9.7$, $p<0.01$).

Tabela 4.43 Lidhja e kolonizimit me ditëqëndrimin në Hematologji dhe RQ

Ditë qëndrimi	Nr i pacientëve	IKC ≥ 0.5	IKC < 0.5	P
Hematologji				
Dita e 1	70	20 (28.6)	50 (71.4)	0.07
Dita e 7	70	22 (31.4)	48 (68.6)	

Dita e 14	70	30 (42.9)	40 (57.1)	
R. Qëndror				
Dita e 1	70	26 (37.1)	44 (62.9)	
Dita e 7	70	29 (41.4)	41 (58.6)	0.06
Dita e 14	70	37 (52.9)	33 (47.1)	

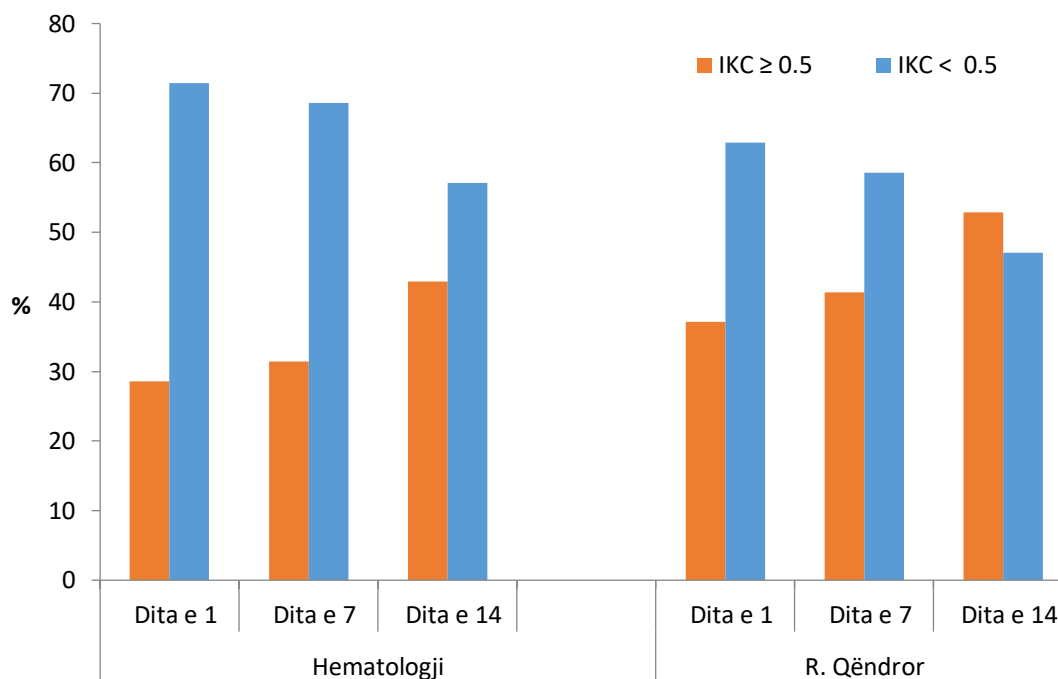


Figura 4.42 Lidhja e kolonizimit me ditëqëndrimin në Hematologji dhe RQ

-Në shërbimin e Hematologjisë u gjet një trend në ritje shumë afër sinjifikancës i $IKC \geq 0.5$ nga dita e 1-rë (28.6%) në ditën e 7-të (31.4%), dhe në ditën e 14 (41.4%) (χ^2 for trend 3.1 $p=0.07$).

-Edhe në RQ u gjet një trend në rritje megjithëse jo sinjifikant (por shumë afër sinjifikancës), i $IKC \geq 0.5$ nga dita e 1-rë (37.1%) në ditën e 7-të (41.4%), dhe në ditën e 14 (52.9%) (χ^2 for trend 3.5 $p=0.06$).

Tabela 4. 44 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostres sipas ditëve të observimit në Hematologji

Variablat	Dita 1	Dita 7	Dita 14	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gjinia				
Femra (n=24)	9 (37.5)	10 (41.7)	10 (41.7)	0.7
Meshkuj (n=46)	11 (23.9)	12 (26.1)	19 (41.3)	
Grupmosha				
18-34 (n=13)	4 (30.8)	4 (30.8)	6 (46.2)	0.9
35-55 (n=15)	3 (20.0)	5 (33.3)	6 (40.0)	
>55 (n=42)	13 (31.0)	13 (31.0)	17 (40.5)	
Vendi				
Kul._Fyti	17 (24.3)	21 (30.0)	25 (35.7)	0.5
Sputum_asp_trakeal	3 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	0.8
urine_kateter	5 (7.1)	4 (5.7)	4 (5.7)	0.9
lekure	4 (5.7)	4 (5.7)	6 (8.6)	0.7
Fece_tamp_rektal	17 (24.3)	18 (25.7)	27 (38.6)	0.2

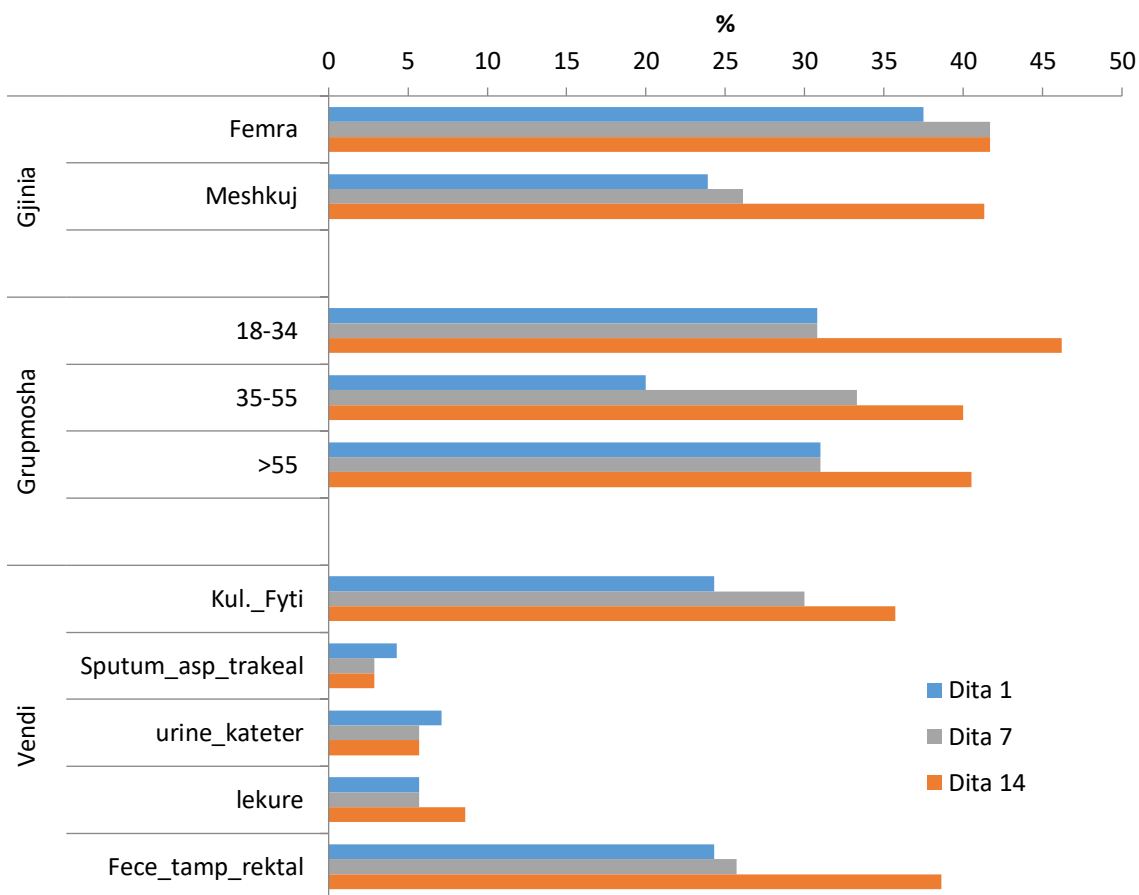


Figura 4.43 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostrës sipas ditëve të observimit në Hematologji

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i kolonizimit sipas gjinise ($p=0.8$), grupmoshës ($p=0.9$), dhe llojit të mostrave sipas ditëve të observimit në Hematologji.

Tabela 4.45 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostrës sipas ditëve të observimit në R. Qëndror.

Variablat	Dita 1	Dita 7	Dita 14	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gjinia				

Femra (n=37)	17 (45.9)	18 (48.6)	21 (56.8)	
Meshkuj (n=33)	9 (27.3)	11 (33.3)	16 (48.5)	0.5
Grupmosha				
18-34 (n=8)	3 (37.5)	5 (38.5)	6 (75.0)	
35-55 (n=15)	5 (33.3)	5 (33.3)	10 (66.7)	
>55 (n=47)	18 (38.3)	19 (40.4)	21 (44.7)	0.8
Vendi				
Kul._Fyti	25 (35.7)	27 (38.6)	32 (45.7)	0.6
Sputum_asp_trakeal	3 (4.3)	4 (5.7)	5 (7.1)	0.8
urine_kateter	4 (5.7)	5 (7.1)	10 (14.3)	0.2
lekure	2 (2.9)	5 (7.1)	13 (18.6)	<0.01
Fece_tamp_rektal	25 (35.7)	27 (38.6)	33 (47.1)	0.5

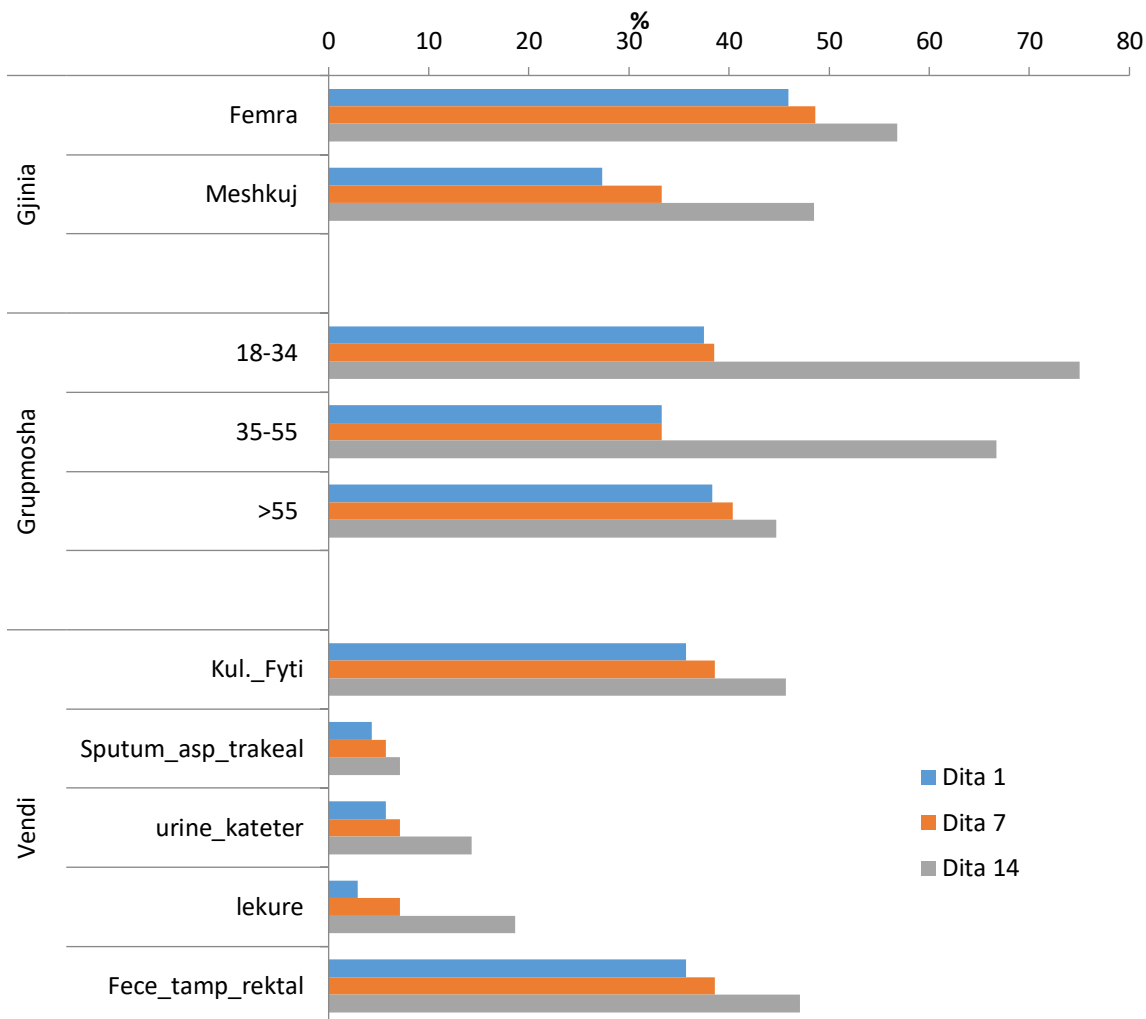


Figura 4. 44 Lidhja e kolonizimit me gjininë, moshën dhe llojin e mostrës sipas ditëve të observimit në R. Qëndror.

Në R. Qëndror nuk u gjet ndryshim sinjifikant i kolonizimit sipas gjinisë ($p=0.5$) dhe grupmoshës ($p=0.8$). Në lidhje me llojin e mostrave, ndryshim sinjifikant u gjet vetem për mostrat nga lëkura kolonizimi i të cilave paraqet një trend sinjifikant në rritje nga dita e 1-re (5.7%) në ditën e 7-të (7.1%) dhe në ditën 14 (18.6%), ($p<0.01$).

Tabela 4. 46 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në Hematologji.

Variablet	Nr	RR	P	Sensiviteti	95% CI	Specificiteti	95% CI	PPV %	NPV%
Dita e Pare:									
IKC\geq0.5									
Fyti	17	1.77	<0.01	41.6%	26.3-56.9	89.6%	72.6-97.8	85.0	52.0
Sputum	3	1.25	0.7	33.3%	7.5-70.1	72.1%	59.2-82.8	15.0	88.0
Urina	5	3.13	0.06	55.6%	21.2-86.3	75.4 %	62.7-85.5	25.0	92.0
Lekura	4	5.00	0.05	66.7%	22.3-95.7	75%	62.6-84.9	20.0	96.0
Fece	17	1.52	<0.01	37.8	23.8-53.5	88 %	68.8-97.4	85.0	44.0
Dita e 7:									
IKC\geq0.5									
Fyti	21	1.99	<0.01	47.7 %	32.5-63.3	96.2 %	80.4-99.9	95.5	52.1
Sputum	2	0.87	0.9	28.6 %	3.7-70.9	68.2 %	55.3-79.4	9.1	89.6
Urina	4	8.73	0.05	80 %	28.4-99.5	72.3 %	59.8-82.7	18.2	97.9
Lekura	4	4.36	0.07	66.7%	22.3-95.6	71.9 %	59.2-82.4	18.2	95.8
Fece	18	1.51	<0.01	40.9%	26.3-56.7	84.6 %	65.1-95.6	81.8	45.8
Dita e 14:									
IKC\geq0.5									
Fyti	25	1.52	<0.01	53.2%	38.1-67.8	78.3 %	56.3-92.5	83.3	45.0
Sputum	2	0.67	0.6	33.3%	4.3-77.7	56.2 %	43.3-68.6	6.7	90.0
Urina	4	5.33	0.1	80%	28.3-99.5	60 %	47.1-71.9	13.3	97.5
Lekura	6	17.19	0.05	100%	54.1-100	62.5%	49.5-74.3	20.0	100.0
Fece	27	1.50	<0.01	52.9 %	38.5-67.1	84.2 %	60.4-96.6	90.0	40.0

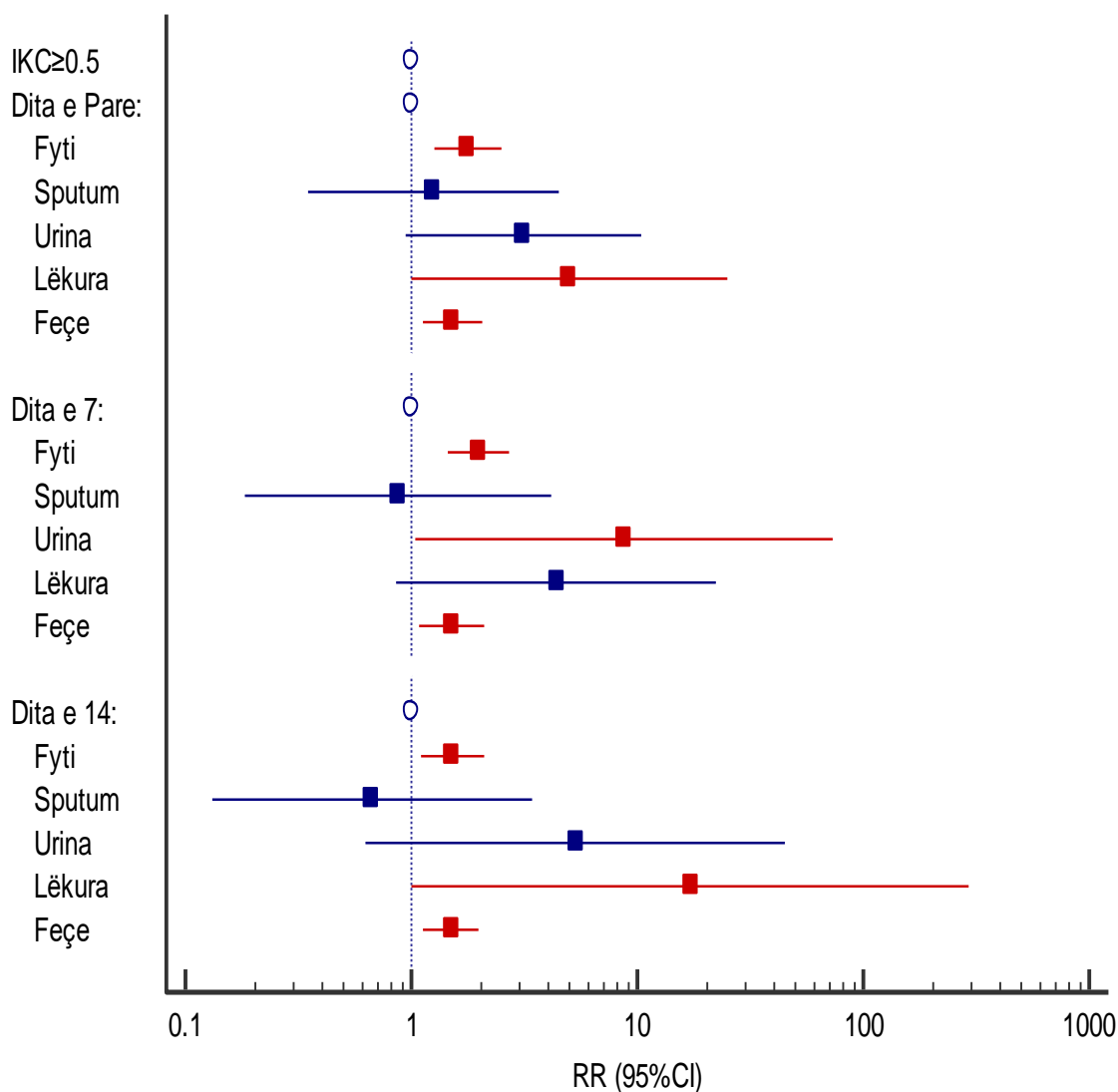


Figura 4. 45 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në Hematologji.

❖ Dita e parë:

Në ditën e parë risku relativ i kolonizimit të mostrave nga:

-Fyti (RR=1.77 p<0.01)

-Lëkura (RR=5.0 p=0.05)

-Feçe (RR=1.52 p<0.01)

është më i lartë tek pacientët që kanë $IKC \geq 0.5$ krahasuar me pacientët me $IKC < 0.5$

❖ Dita e 7:

Në ditën e shtatë risku relativ i kolonizimit të mostrave nga:

-Fyti (RR=1.99 p<0.01)

-Urina (RR=8.73 p=0.05)

-Feçe (RR=1.51 p<0.01)

është më i lartë tek pacientët që kanë IKC \geq 0.5 krahasuar me pacientët me IKC <0.5

❖ Dita e 14:

Në ditën e 14-të risku relativ i kolonizimit te mostrave nga:

-Fyti (RR=1.52 p<0.01)

-Lëkura (RR=17.2 p=0.05)

-Feçe (RR=1.50 p<0.01)

është me i larte tek pacientët që kanë IKC \geq 0.5 krahasuar me pacientët me IKC <0.5

Tabela 4. 47 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në R. Qëndror

Variablet	Nr	RR	P	Sensiviteti	95% CI	Specificiteti	95% CI	PPV %	NPV%
Dita e Pare:									
IKC\geq0.5									
Fyti	25	2.35	<0.01	58.1%	42.1-72.9	96.3%	81.0-99.9	96.1	59.1
Sputum	3	1.69	0.5	50%	11.8-88.2	64.1%	51.1-75.7	11.5	93.2
Urina	4	3.39	0.1	66.7%	22.3-95.6	65.6%	52.7-77.1	15.4	95.5
Lekura	2	0.38	0.2	18.2%	2.3-51.8	59.3%	45.7-71.9	7.7	79.5
Fece	25	2.49	<0.01	59.5%	43.3-74.4	96.4%	81.6-99.9	96.1	61.4
Dita e 7:									
IKC\geq0.5									
Fyti	27	2.55	<0.01	64.3%	48.0-78.5	92.8%	76.5-99.1	93.1	63.4
Sputum	4	1.41	0.6	50%	15.7-84.3	59.7%	46.4-71.9	13.8	90.2
Urina	5	2.36	0.2	62.5%	24.5-91.5	61.3%	48.0-73.4	17.2	92.7
Lekura	5	0.88	0.8	38.5%	13.8-68.4	57.8%	44.1-70.8	17.2	80.4

Fece	27	2.12	<0.01	60%	44.3-74.3	92%	73.9-99.0	93.1	56.1
Dita e 14:									
IKC≥0.5									
Fyti	32	2.04	<0.01	69.6%	54.2-82.2	79.2%	57.8-92.8	86.5	57.6
Sputum	5	1.49	0.6	62.5%	24.5-91.5	48.4%	35.5-61.4	13.5	90.9
Urina	10	2.97	0.07	76.9%	46.2-94.9	52.6%	38.9-66.0	27.0	90.9
Lekura	13	2.32	0.07	72.2%	46.5-90.3	53.8%	39.5-67.8	35.1	84.8
Fece	33	1.84	<0.01	67.3%	52.5-80.0	80.9%	58.1-94.5	89.2	51.5

Tabela 4. 48 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në R. Qëndror

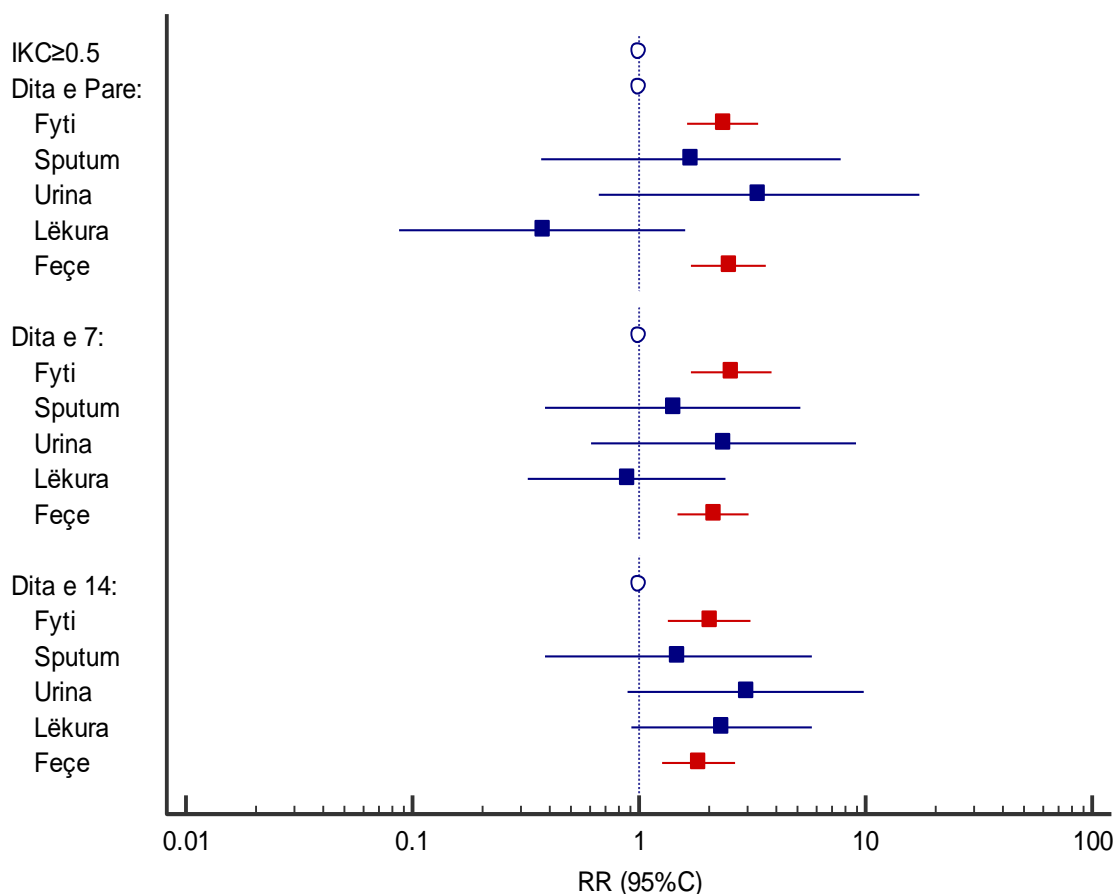


Figura 4. 46 Risku Relativ i kolonizimit sipas llojit të mostrave në R. Qëndror

❖ Dita e parë:

Në ditën e parë risku relativ i kolonizimit të mostrave nga:

-Fyti (RR=2.35 p<0.01)

-Feçe (RR=2.49 p<0.01)

është më i larte tek pacientët që kanë $IKC \geq 0.5$ krahasuar me pacientët me $IKC < 0.5$

❖ Dita e 7:

Në ditën e 7 risku relativ i kolonizimit të mostrave nga:

-Fyti (RR=2.55 p<0.01)

-Feçe (RR=2.12 p<0.01)

është më i larte tek pacientët që kanë $IKC \geq 0.5$ krahasuar me pacientët me $IKC < 0.5$.

❖ Dita e 14:

Në ditën e 14 risku relativ i kolonizimit të mostrave nga:

-Fyti (RR=2.04 p<0.01)

-Feçe (RR=1.84 p<0.01)

është më i larte tek pacientët që kanë $IKC \geq 0.5$ krahasuar me pacientët me $IKC < 0.5$.

Tabela 4. 49 Lidhja e kolonizimit me diagnozat klinike në Hematologji dhe RQ.

Patologjitë	Nr i pacientëve të përzgjedhur	IK C \geq 0.5		
		Dita 14 (n)	%	P
Hematologji				
LMA & LMC	19	14	73.7	0.04
LLA & LLC	20	5	25.0	0.02
Mielodislazi	21	8	38.1	0.3
Limfomat	10	2	20.0	0.06
R. Qendror				

Karcinoma /peritonite/ kirurgji e traktit gastrointestinal.	17	13	76.5	0.03
Insuf.renale, nefropati, diabet, komë	19	9	47.4	0.8
Sëmundje hematologjike	9	3	33.3	0.3
Pankreatite dhe insuf. hepatike	14	5	35.7	0.3
Gjendje septike	11	7	63.6	0.4

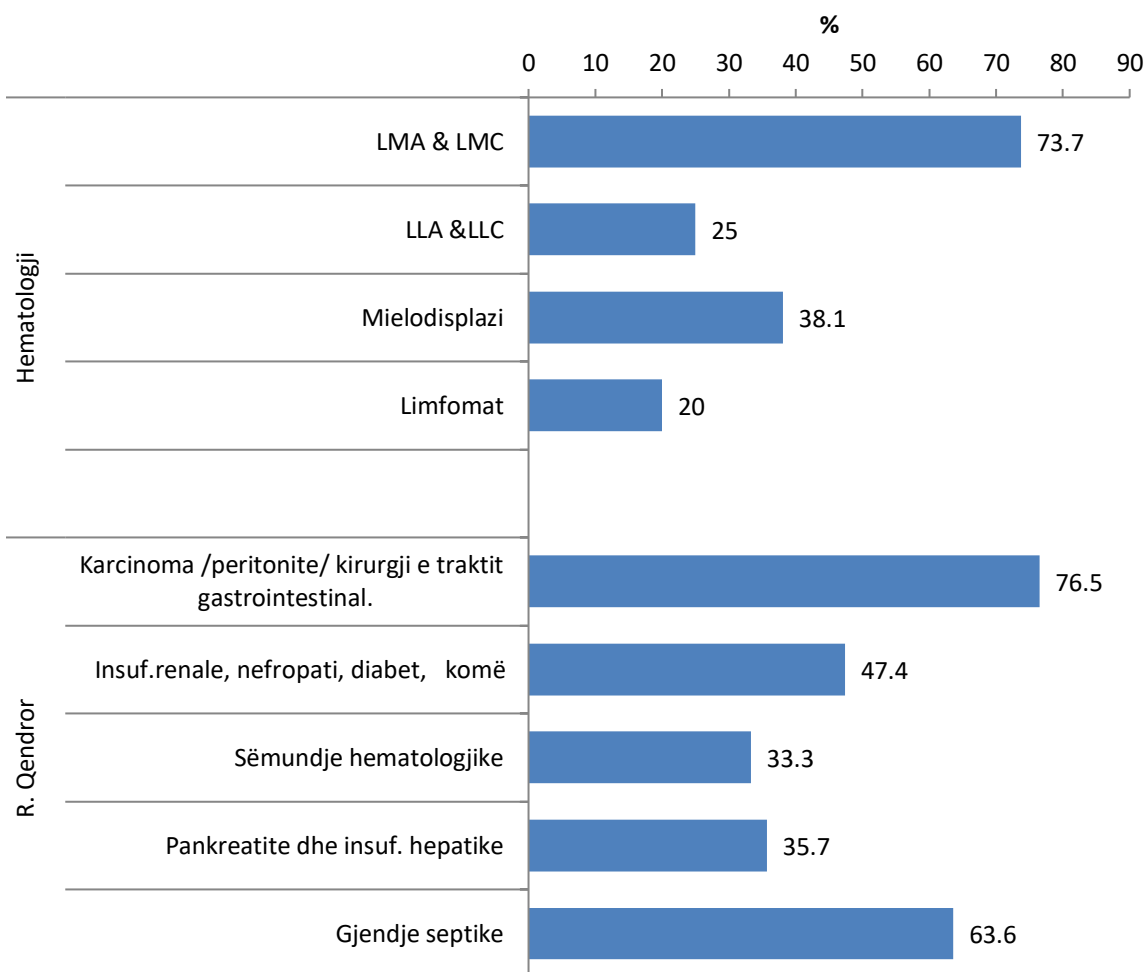


Figura 4. 47 Lidhja e kolonizimit me diagnozat klinike në Hematologji dhe RQ

- Në **Hematologji** pacientët me $IKC \geq 0.5$ mbizotërojnë tek diagnozat LMA & LMC (73.7%) me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera ($p=0.04$).

- Me diagnozën LLA & LLC me IKC ≥ 0.5 ishin 25% e pacientëve (p=0.1).

- Me Mielodislazi me IKC ≥ 0.5 ishin 38.1% e pacientëve (p=0.6).

- Me Limfomat me IKC ≥ 0.5 ishin 20% e pacientëve (p=0.4).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant për këto diagnoza.

-Në R. Qëndror pacientët me IKC ≥ 0.5 mbizotërojnë tek diagnozat karcinoma /peritonite/ kirurgji e traktit gastrointestinal (76.5%) me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera (p=0.03)

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant për diagnozat e tjera.

Tabela 4. 50 Kolonizimi i pacienteve sipas numrit të vendeve të kolonizuara: në Hematologji dhe R. Qëndror.

Unifokale / multifokale	Hematologji N (%)	R.Qëndror N (%)	P
Kolonizim të një vatre klinike	20 (28.6)	15 (21.4)	0.08
Kolonizim të dy vatrave klinike	19 (27.1)	11 (15.7)	
Kolonizim multifokal	29 (41.4)	37 (52.9)	
Pa kolonizim	2 (2.9)	7 (10.0)	
P	<0.01	<0.01	

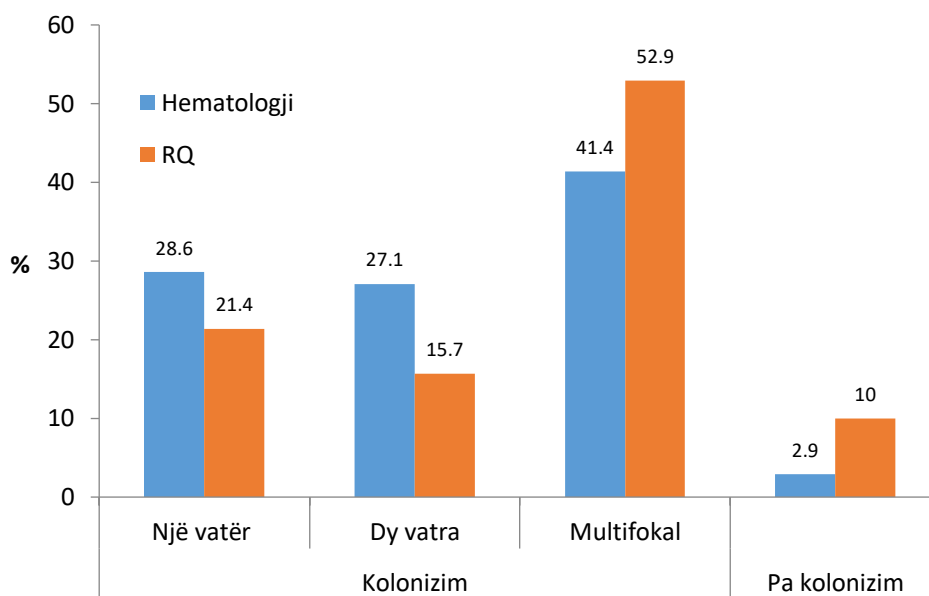


Figura 4. 48 Kolonizimi i pacienteve sipas numrit të vendeve të kolonizuara: në Hematologji dhe R. Qëndror.

-Në hematologji mbizotëron kolonizimi multifokal (41.4%) me ndryshim sinjifikant me kolonizimin në një vatër (28.6%) dhe me dy vatra (27.1%), ($p < 0.01$).

- Edhe në RQ mbizotëron kolonizimi multifokal (52.9%) me ndryshim sinjifikant me kolonizimin në një vatër (21.4%) dhe me dy vatra (15.7%), ($p < 0.01$).

Nuk u gjet ndryshim ndërmjet dy shërbimeve sipas vatrave të kolonizimit ($\chi^2 = 6.5$ $p = 0.08$).

Tabela 4. 51 Trendi i kolonizimit të pacientëve sipas numrit të spp të Candidës: R.Qëndror dhe hematologji.

Kolonizimi me spp Candida	Hematologji N (%)	R.Qëndror N (%)	P
Kolonizim me 1 spp të Candidës	21 (72.4)	30 (81.1)	0.4
Kolonizim me 2 spp të Candidës	8 (27.6)	7 (18.9)	
Totali	29	37	

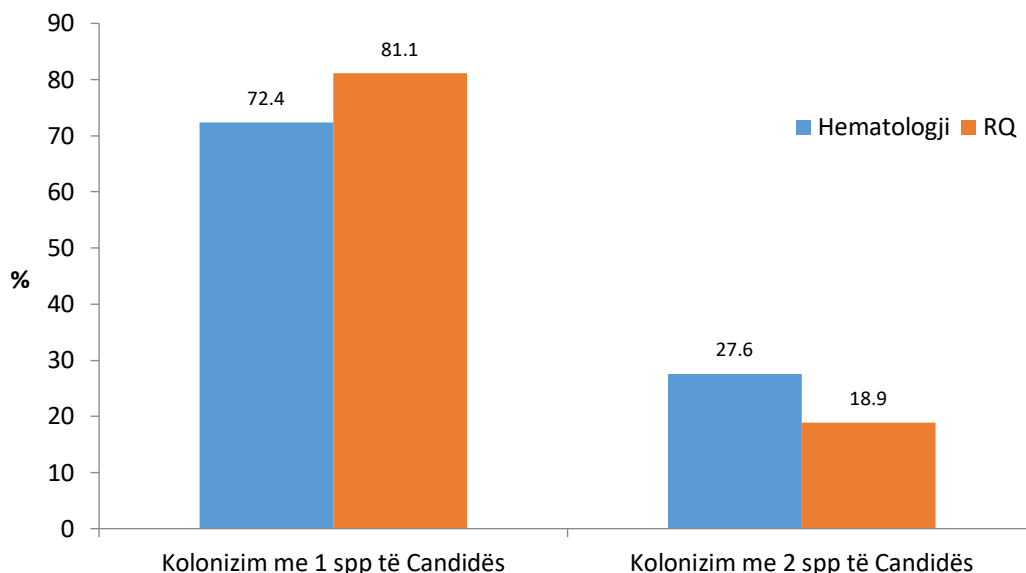


Figura 4. 49 Trendi i kolonizimit të pacientëve sipas numrit me sp të Candidës: R.Qëndror dhe Hematologji.

Kolonizim me 1 spp të Candidës mbizotëron në Hematologji (72.4%) edhe në R.Qëndror (81.1%), pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($\chi^2 = 0.6$, $p=0.4$).

Tabela 4. 52 Shpërndarja e spp Candida sipas mostrave klinike tek pacienët në fund të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.

Spp Candida	Mostrat					Totali N (%)
	Oro faringeale	Sputum/Aspirat trakeo/bronkial	Fece/ tamp rektal	Urinë/ kateter	Lëkurë	
Hematologji						
C albicans	36	8	30	6	2	82 (65.6)
C glabrata	1	0	3	4	1	9 (7.2)
C krusei	0	0	0	0	3	3 (2.4)
C parapsilosis	4	2	10	1	0	17 (13.6)

C tropicalis	0	0	0	0	2	2 (1.6)
Candida sp	3	3	2	2	2	12 (9.6)
R. Qëndror						
C albicans	38	6	30	11	6	96 (70.1)
C glabrata	0	0	3	2	2	7 (5.1)
C krusei	0	0	2	0	3	5 (3.6)
C parapsilosis	6	2	14	0	1	17 (12.4)
C tropicalis	0	0	0	0	3	3 (2.2)
Candida sp	2	0	4	0	3	9 (6.6)

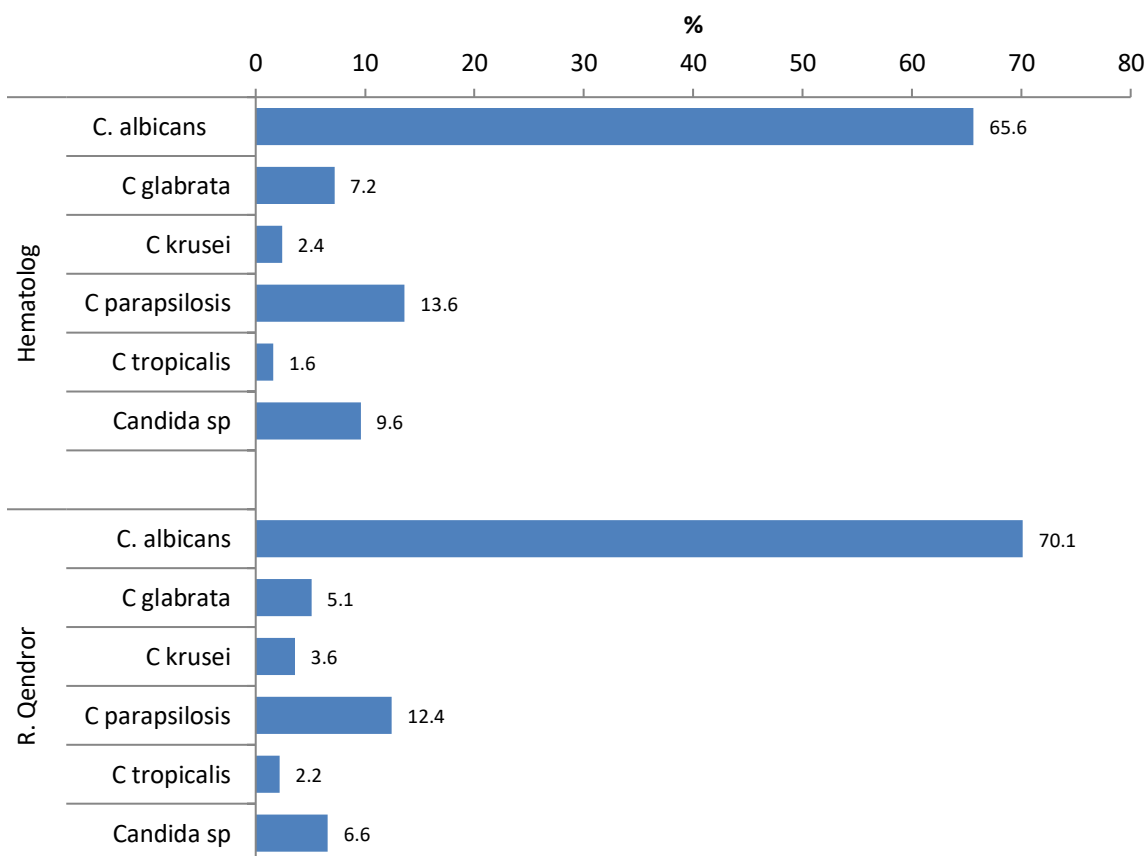


Figura 4. 50 Shpërndarja e spp Candida sipas mostrave klinike tek pacienët në fund të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror

Në Hematologji dhe në RQ u gjet pothuajse e njëjta shpërndarje e spp Candida sipas mostrave klinike tek pacienët e kolonizuar pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($\chi^2 = 1.9$ p=0.8).

-Në Hematologji mbizotëron C albicans (65.6%), ndjekur nga C parapsilosis (13.6%), Candida spp (9.6%), C glabrata (7.2%), C krusei (2.4%) dhe C tropicalis (1.6%).

-Në R. Qëndror mbizotëron C albicans (70.1%), ndjekur nga C parapsilosis (12.4%), Candida spp (6.6%), C glabrata (5.1%), C krusei (3.6%) dhe C tropicalis (2.2%).

Tabela 4. 53 Shkalla e kolonizimit (ngarkesa e kulturës) me spp Candida sipas ditëve të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.

Ditët e observimit	Kultura $\leq 10^3+$	Kultura 10^4_{++}	Kultura $\geq 10^5_{+++}$
	N (%)	N (%)	N (%)
Hematologji			
Dita e 1	62 (52.5)	34 (28.8)	22 (18.6)
Dita e 7	60 (49.6)	37 (30.6)	24 (19.8)
Dita e 14	53 (42.4)	45 (36.0)	27 (21.6)
P	0.3	0.9	0.8
R. Qëndror			
Dita e 1	43 (36.8)	48 (41.0)	26 (22.2)
Dita e 7	42 (34.1)	47 (38.2)	34 (27.6)
Dita e 14	38 (27.7)	58 (42.3)	41 (29.9)
P	0.4	0.9	0.4

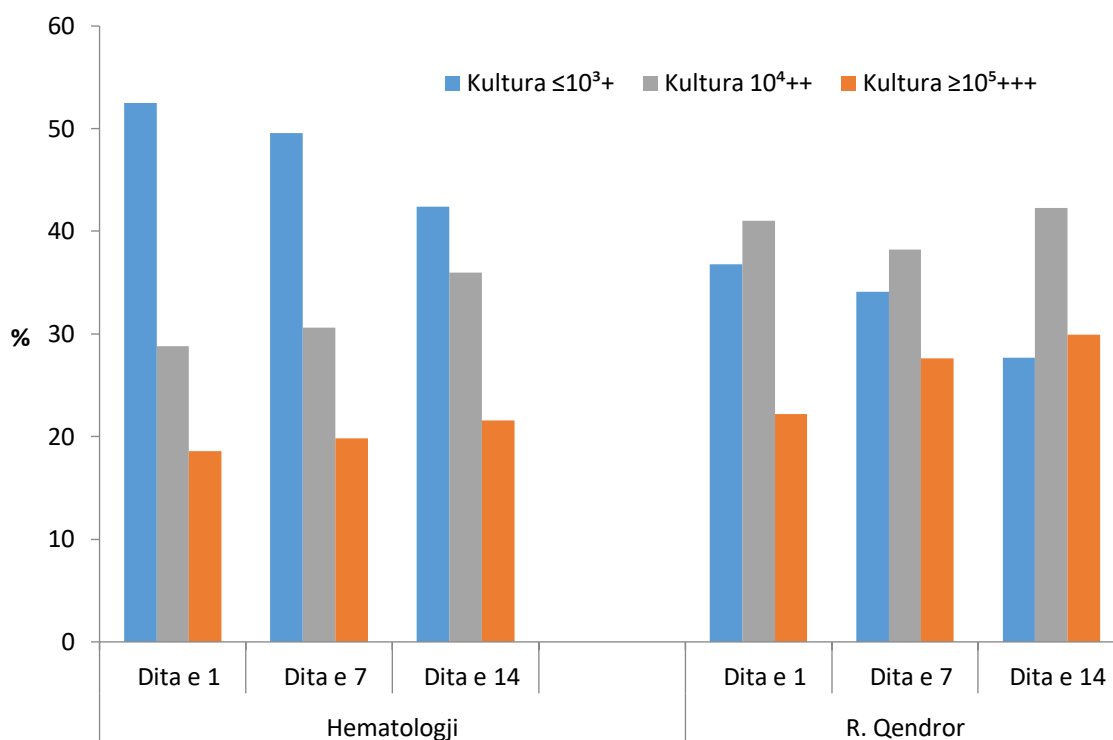


Figura 4. 51 Shkalla e kolonizimit (ngarkesa e kulturës) me spp Candida sipas ditëve të observimit në Hematologji dhe R. Qëndror.

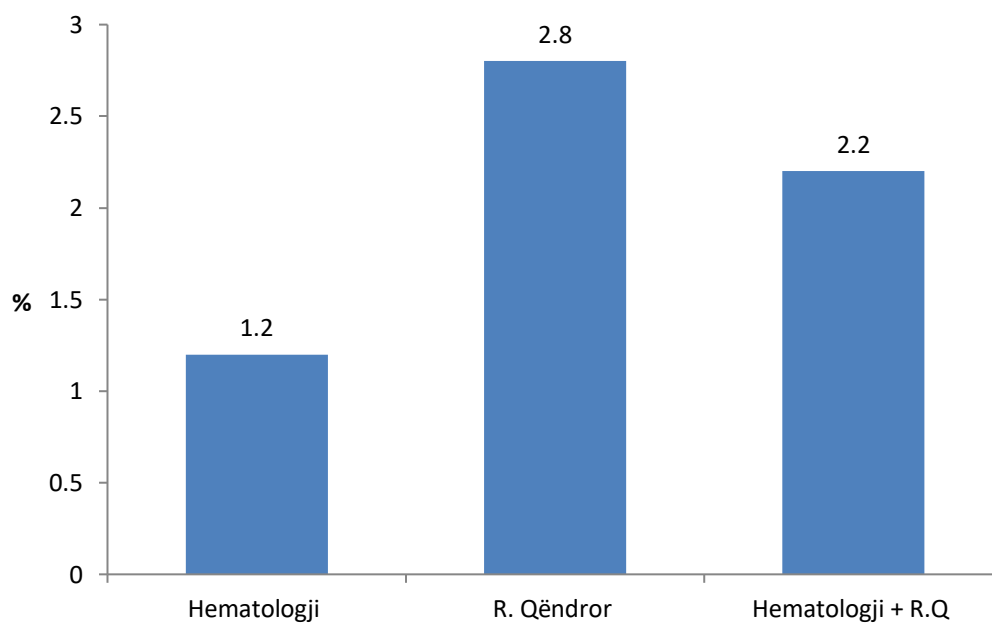
- Në shërbimin e Hematologjisë: Në ditën e 1 të observimit me ngarkesë të vogël (+) ishin 62 (52.5%) kultura, në ditën e 7 ishin 60 (49.6%) dhe në ditën e 14 ishin 53 (42.4%). U gjet nje trend në rënie i numrit të kulturave me ngarkesë $\leq 10^3$ (+) sipas ditëve të observimit në hematologji, megjithëse jo sinjifikant ($\chi^2_{\text{for trend}} = 1.08$, $p=0.3$).

Për kulturat me ngarkesë 10^4 (++) dhe $\geq 10^5$ (+++) u vu re një rritje e lehtë e nr të tyre sipas ditëve të observimit por nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket trendit për kulturat me ngarkesë 10^4 ($\chi^2_{\text{for trend}} = 0.5$, $p= 0.9$) dhe $\geq 10^5$ ($\chi^2_{\text{for trend}} = 0.2$, $p= 0.8$).

-Dhe në R. Qëndror përsa i përket ngarkesës së kulturës nuk u gjet trend sinjifiknat sipas ditëve të observimit për kulturën me ngarkesë $\leq 10^3$ ($\chi^2_{\text{for trend}} = 0.7$, $p= 0.4$), 10^4 ($\chi^2_{\text{for trend}} = 0.16$ $p= 0.9$).dhe për kulturën me ngarkesë $\geq 10^5$ ($\chi^2_{\text{for trend}} = 0.7$, $p= 0.4$).

Tabela 4. 54 Incidenca e Candidemisë tek pacientët në Hematologji dhe R.Qëndror

Nr i mostrave	Candidemia Nr (%)	95%CI	P
Hematologji (575)	7 (1.2%)	0.48 – 2.46	
R. Qëndror (1056)	30 (2.8%)	1.89 – 3.98	0.03
Hematologji + R.Q (1631)	37 (2.2%)	1.54 – 3.03	

**Figura 4. 52** Incidenca e Candidemisë tek pacientët në Hematologji dhe R.Qëndror

Candidemia në të dy shërbimet ishte identifikuar në 37 (2.2%) pacientë.

(95%CI 1.54 – 3.03). Incidenca e Candidemisë ishte 2.2% ose 22 raste për 1000 pranime.

Në shërbimin e Hematologjisë incidenca ishte 1.2% ose 12 raste për 1000 pranime.

Në shërbimin e R. Qëndror incidenca ishte 2.8% ose 28 raste për 1000 pranime.

Incidenca e Candidemisë ishte më e lartë në RQ me ndryshim sinjifikant me shërbimin e Hematologjisë ($\chi^2=4.4$, $p=0.03$).

Risku relativ për Candidemi ishte 2.3 herë më i lartë tek pacientët në R. Qëndror krahasuar me pacientët në Hematologji (RR=2.3, 95%CI 1.03 – 5.27 $p=0.04$).

Tabela 4. 55 Lidhja e Candidemisë me ditë qëndrimin e pacientëve në Hematologji dhe R. Qëndror

Ditë qëndrimi	Hematologji		R. Qëndror	
	Nr i pacientëve	Candidemia N (%)	Nr i pacientëve	Candidemia N (%)
3 - 7	310	0 (0.0)	674	1 (0.14)
8 - 14	195	2 (1.0)	312	5 (1.6)
>14	70	5 (7.1)	70	24 (34.3)
Totali	575	7	1056	30

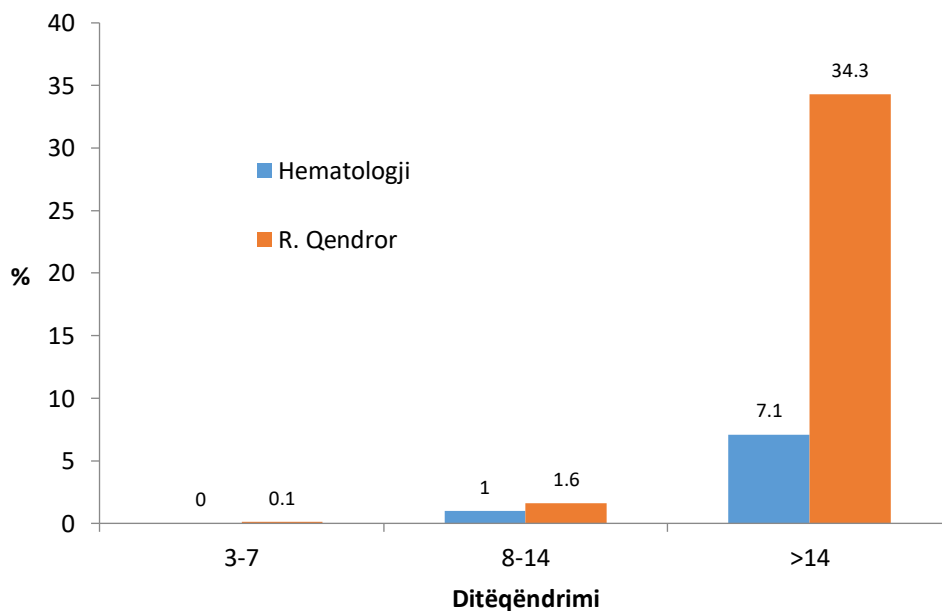


Figura 4. 53 Lidhja e Candidemisë me ditë qëndrimin e pacientëve në Hematologji dhe R. Qëndror

-Hematologji

Vihet re se Candidemi kanë zhvilluar 2 (1%) nga pacientët që kanë qëndruar 8-14 ditë dhe 5 (7.1%) nga pacientët që kanë qëndruar > 14 ditë.

Candidemia mbizotëron tek pacientët që kanë qëndruar mbi 14 ditë me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me kategorite e tjera të ditëqëndrimit ($\chi^2 = 7.4$, $p < 0.01$).

-R. Qëndror

Candidemi kanë zhvilluar 1(0.14 %) nga pacientët që kanë qëndruar 3-7 ditë, 5 (1.6%) nga pacientët që kanë qëndruar 8-14 ditë dhe 24 (34.3%) nga pacientët që kanë qëndruar > 14 ditë.

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i rritjes së frekuencës së Candidemisë me rritjen e ditëqëndrimit të pacientëve në RQ ($\chi^2 = 146.6$, $p < 0.01$).

Tabela 4. 56 Lidhja e Candidemisë me moshën e pacientëve në Hematologji dhe R.Qëndror.

Moshë (vite)	Hematologji		R. Qendror	
	Nr i pacientëve	kandidemia N (%)	Nr i pacientëve	kandidemia N (%)
18 - 34	83	1 (1.2)	195	0 (0.0)
35 - 55	192	2 (1.0)	275	7 (2.5)
>55	300	4 (1.3)	586	23 (3.9)
Totali	575	7	1056	30

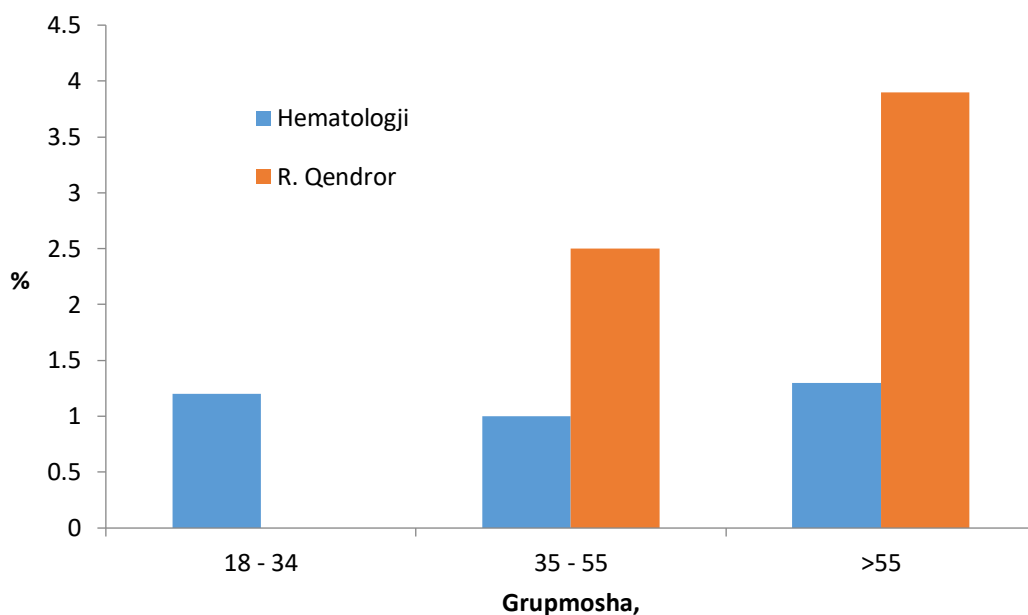


Figura 4. 54 Lidhja e Candidemisë me moshën e pacientëve në Hematologji dhe R.Qëndror.

-Hematologji: Candidemia ishte identifikuar në 1 (1.2%) rast në grupmoshën 18-34 vjeç; në 2 (1%) raste në grupmoshën 35-54 vjeç dhe në 4 (1.3%) raste në grupmoshën mbi 55 vjeç pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (χ^2 for trend =0.03, p=0.8).

-R. Qëndror: Candidemia nuk ishte identifikuar në grupmoshën 18-34 vjeç; U identifikua në 7 (2.5%) raste në grupmoshën 35-54 vjeç dhe në 23 (3.9%) raste në grupmoshën mbi 55 vjeç. U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i rritjes së frekuencës së Candidemisë me rritjen e moshës (χ^2 for trend =8.0, p<0.01).

Tabela 4. 57 Lidhja e Candidemisë me kolonizimin Candida në Hematologji dhe R. Qëndror.

Kolonizimi	Nr i pacienteve me IKC >0.5	Kandidemi n (%)	P
Hematologji			
Kolonizim	29	7 (24.1)	< 0.01
Jo-kolonizim	41	0 (0)	
R. Qëndror			

Kolonizim	37	19 (51.4)	
Jo-kolonizim	33	5 (15.2)	<0.01
Total			
Kolonizim	66	26 (39.4)	
Jo-kolonizim	74	5 (6.8)	<0.01

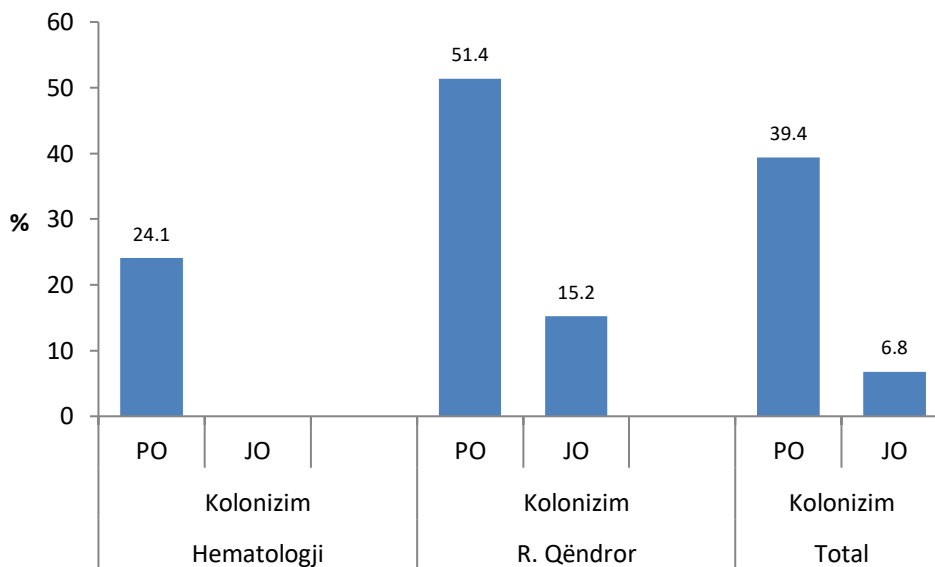


Figura 4. 55 Lidhja e Candidemisë me kolonizimin Candida në Hematologji dhe R. Qëndror.

Në Hematologji dhe në RQ, Candidemia ka ndodhur më shpesh tek pacientët me IKC>5 krahasuar me pacientët pa kolonizim.

-Në Hematologji Candidemia ka ndodhur në 7 (24.1%) pacientë me IKC>5. Candidemia nuk ka rezultuar tek pacientë pa kolonizim me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p<0.01$).

-Në R.Qëndror Candidemia ka ndodhur në 19 (51.4%) pacientë me IKC>5 dhe në 5 (15.2%) pacientë pa kolonizim me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p<0.01$).

Rreziku i Candidemisë në të dy shërbimet është 5.8 herë më i lartë tek pacientët me kolonizim krahasuar me ata pa kolonizim (RR=37 95%CI 2.37 – 14.3 $p<0.01$).

Tabela 4. 58 Lidhja e Candidemisë me diagnozat klinike ne Hematologji.

Patologjite malinje	Candidemia	%
LMA (n=130)	2	1.5
LLA (n=202)	2	0.9
Mielodislazi (n=141)	2	1.4
Limfomat (n=102)	1	0.9
Totali (575)	7	1.2

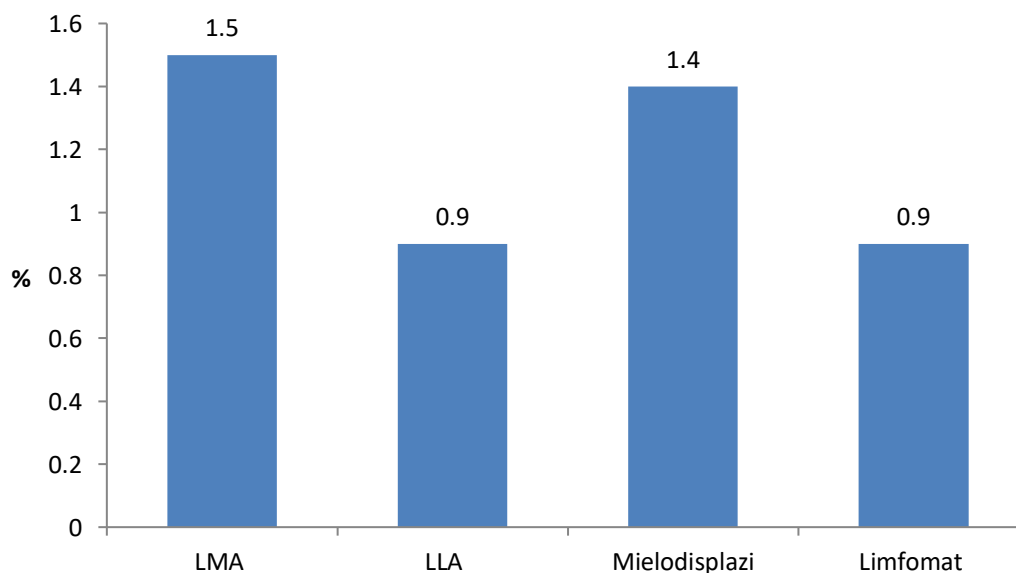


Figura 3. 56 Lidhja e Candidemisë me diagnozat klinike në Hematologji.

Frekuenca e Candidemisë është më e lartë (1.5%) në patologjitë LMA, pa ndryshim sinjifikant krahasuar me diagnozat e tjera ($\chi^2 = 0.4$, $p=0.9$).

Tabela 4. 59 Shpërndarja e rasteve me Candidemi sipas faktorëve të rrezikut në Hematologji dhe R. Qëndror.

Faktorët e rrezikut	Candidemia		P
	N	%	
Hematologji (7)			
Neutropenia	7	100	<0.01
Kimioterapia/kortizonike	7	100	
Kateteri qendror	7	100	
Temperature edhe me antibiotike	7	100	
Antibiotikët me spektër të gjerë	7	100	
R. Qëndror (30)			
Kateteri venoz qëndror	19	63.3	<0.01
Antibiotikët me spekër të gjerë	30	100.0	
Ushqyerja parentale	19	63.3	
Karcinoma /peritonite/kirurgji e traktit gastrointestinal	10	33.3	
Temperature me antibiotike	30	100.0	
Pankreatite dhe insuf.hepatike	5	23.3	
Sëmundje hematologjike	3	10.0	
Diabet, Insuf.renale, nefropati, Kome diabetike.	12	40.0	

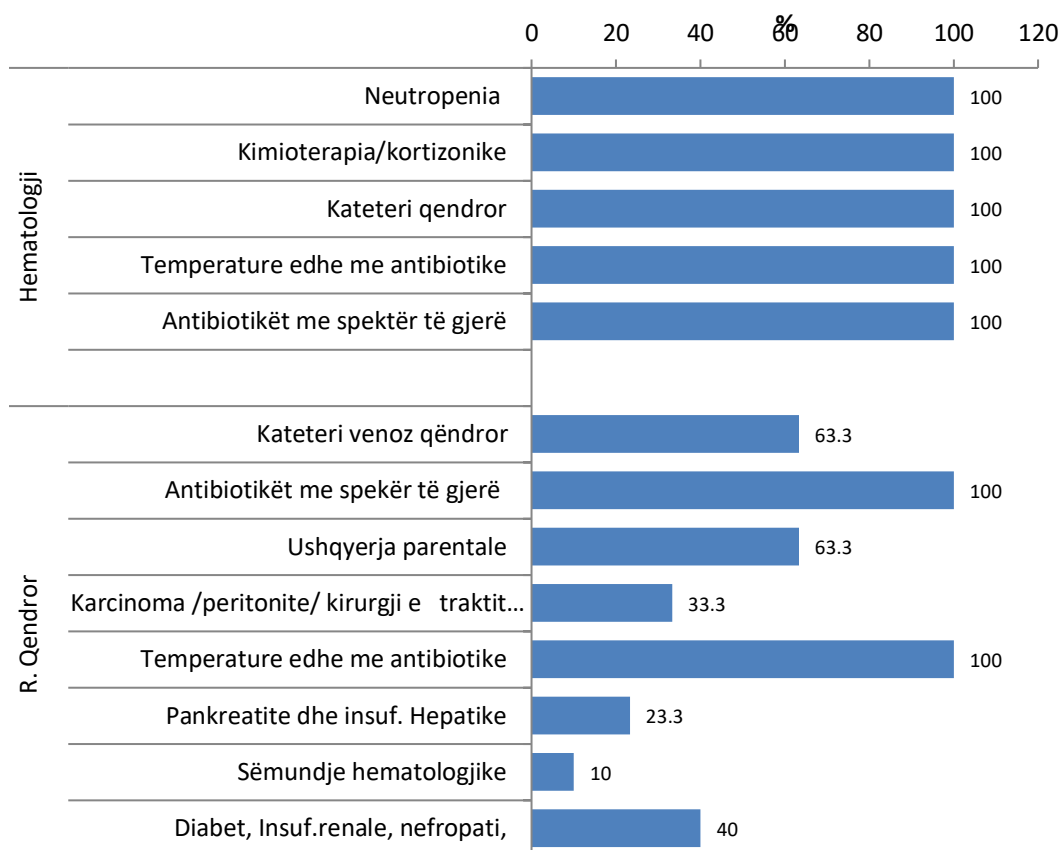


Figura 4. 57 Shpërndarja e rasteve me Candidemi sipas faktoreve të rrezikut në Hematologji dhe R. Qëndror.

Në Hematologji të gjithë pacientët me Candidemi (100%) kishin: neutropeni, kimioterapi / kortizonikë, kateter qëndror, temperaturë edhe me antibiotike, antibiotikë me spektër të gjerë veprimi ($p < 0.01$).

Në R. Qëndror të gjithë pacientët me Candidemi (100%) merrnin antibiotikë me spekër të gjerë, shumica e tyre kishin kateter venoz qëndror dhe ushqyerje paranterale perkatesisht 63.3% e tyre, diabet, insuf.renale, nefropati, kome diabetike kishin 40% e tyre, karcinomë /peritonite/ kirurgji e traktit gastrointestinal (33.3%), pankreatite dhe insuf. hepatike (23.3%) dhe sëmundje hematologjike (10%), me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p < 0.01$).

Tabela 4. 60 Faktorët e Riskut për Candidemi. Analiza multivariate.

Variablat	OR	95%CI	P
Mosha	0.98	0.50 – 1.94	0.5
Gjinia	1.04	0.56 – 1.98	0.3
Ditëqëndrim në spital	2.61	1.26 – 4.25	0.01
Kolonizimi	1.94	1.09 – 7.89	0.04
Neutropenia si pasojë e kemiaoterapisë	3.23	1.44 – 5.16	<0.01
Kortizonikët/Kimioterapia	2.46	1.13 – 4.17	0.02
Antibiotikët me spektër të gjërë	1.24	0.41 – 3.48	0.6
Kateterët venozë	1.64	1.12 – 3.69	0.01
Sepsis / Temperatura	2.64	1.22 – 5.55	<0.01
Sëmundjet hematologjike malinje	2.44	1.16 – 6.41	<0.01
Diabeti	2.61	1.41 – 9.52	<0.01
Ushqyerja parenterale	1.13	0.88 – 7.16	0.08
Ventilimi mekanik	1.63	0.24 – 11.7	0.4
Kanceri i organeve	2.15	1.02 – 2.48	0.04
Ndërhyrjet kirurgjikale të traktit gastrointestinal,	1.28	0.34 – 3.45	0.3
Insuficienca renale kronike	2.87	1.08 – 8.82	0.02
Pankreatite dhe insuf. hepatike	2.43	0.88 – 6.17	0.1

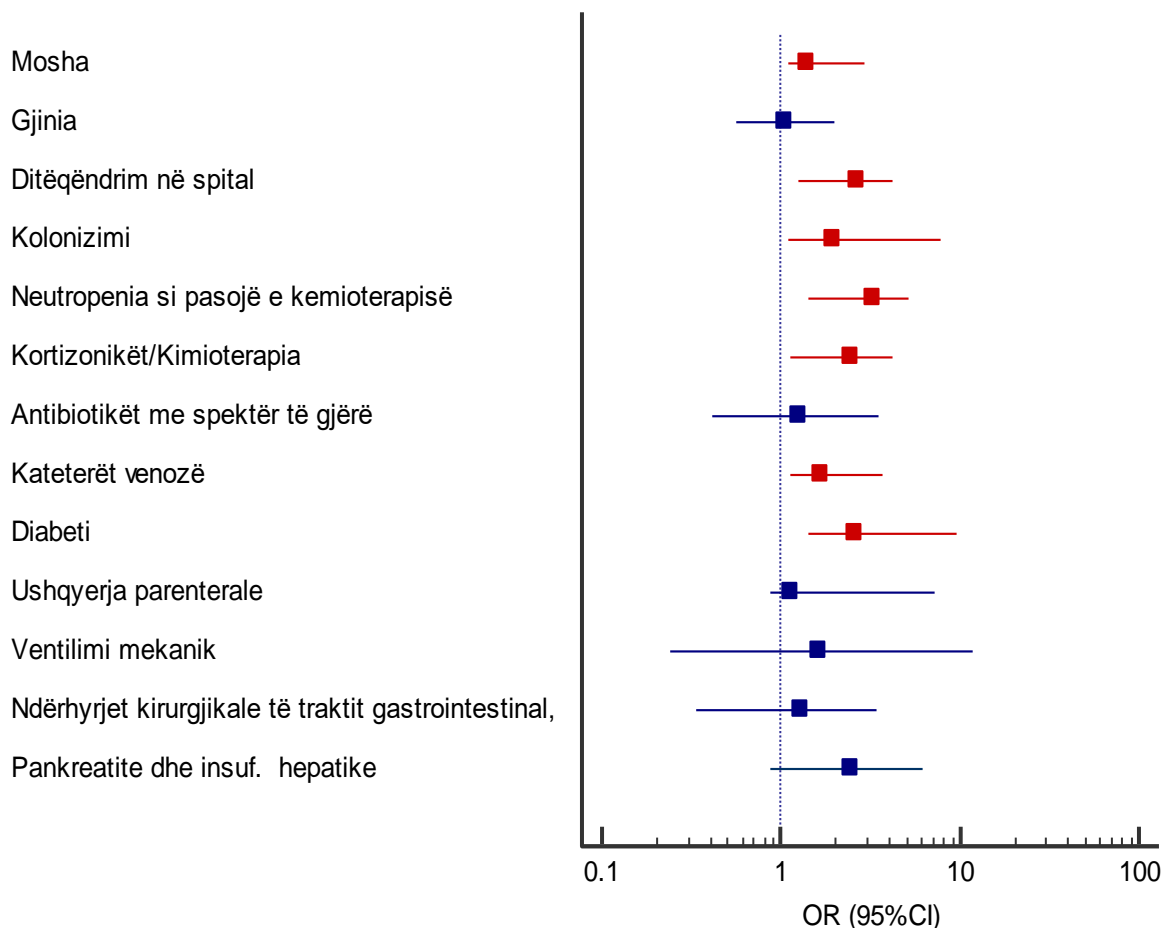


Figura 4. 58 Faktorët e Riskut për Candidemi. Analiza multivariate

Faktorë sinjifikantë dhe të pavarur për Candidemi rezultuan:

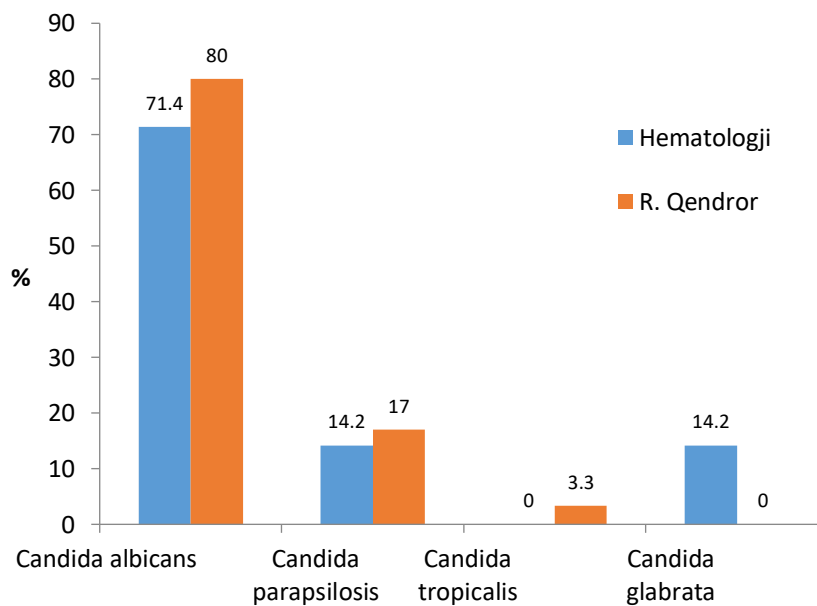
Mosha	(OR=1.34 95% CI 1.11 – 2.94 p=0.01)
Ditëqëndrim në spital	(OR=2.61 95% CI 1.26 – 4.25 p=0.01)
Kolonizimi	(OR=1.94 95% CI 1.09 – 7.89 p=0.04)
Neutropenia si pasojë e kemitoterapisë	(OR=3.23 95% CI 1.44 – 5.16 p<0.01)
Kortizonikët/Kimioterapia	(OR=2.46 95% CI 1.13 – 4.1 p=0.02)
Kateterët venozë	(OR=1.64 95% CI 1.12 – 3.69 p=0.01)

Diabeti

(OR=2.61 95%CI 1.41 – 9.52 p <0.01)

Tabela 4. 61 Speciet Candida të izoluara nga hemokultura tek pacientët në Hematologji dhe R. Qëndror

Sp Candida	Hematologji	R. Qendror	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Candida albicans	5 (71.4)	24 (80.0)	29 (78.4)
Candida parapsilosis	1 (14.2)	5 (17.0)	6 (16.2)
Candida tropicalis	0	1 (3.3)	1 (2.7)
Candida glabrata	1 (14.2)	0	1 (2.7)
Total	7 (100.0)	30 (100.0)	37 (100.0)

**Figura 4. 59** Speciet Candida albicans dhe spp Candida-jo albicans nga hemokultura në Hematologji dhe RQ.

Nga 37 raste me Candidemi në 29 (78.4) raste u izolua Candida albicans ndërsa në 8 (21.6%) raste u izoluan spp Candida jo-albicans, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre, ($\chi^2=11.9$ p=0.01).

Në shërbimin e Hematologjisë: 7 rastet me Candida të izoluar nga hemokultura u identifikuan në nivelin e spp. Kështu, në 5 (71.4%) raste u identifikua Candida albicans, në 1 (14.2%) rast Candida parapsilosis dhe Candida glabrata. Vihet re se Candida albicans është spp që është izoluar më shpesh kundrejt specieve të tjera, megjithëse pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm mes tyre ($\chi^2=4.5$ p=0.1).

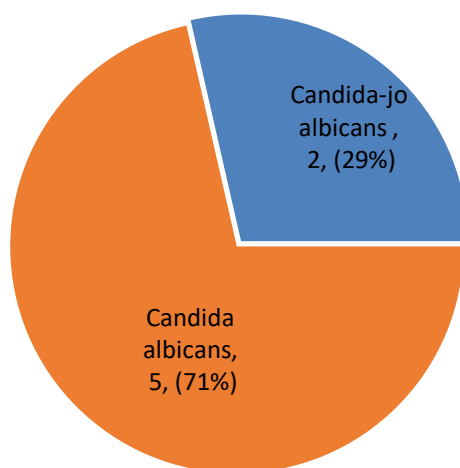


Figura 4. 60 Speciet Candida albicans dhe sp Candida-jo albicans nga hemokultura në Hematologji.

Mes 7 rasteve me Candidemi në 5 (71.4%) raste u identifikua Candida albicans ndërsa në 2 (28.6%) raste u identifikuan spp Candida-jo albicans, pa ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre, ($\chi^2=1.2$ p=0.2).

Në shërbimin e R. Qëndror: Candida albicans ishte izoluar në 24 (80%) pacientë, Candida parapsilosis ishte izoluar në 5 (17%) pacientë dhe Candida tropicalis në 1 (3.3%) pacientë.

Vërehet mbizotërim i Candida albicans me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me spp e tjera të Candidës ($\chi^2=46$ p<0.01).

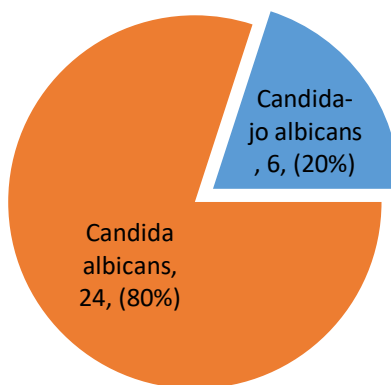


Figura 4. 61 Speciet *Candida albicans* dhe sp *Candida-jo albicans* nga hemokultura në R. Qëndror.

Mes 30 rasteve me Candidemi në 24 (80%) raste u identifikua *Candida albicans* ndërsa në 6 (20%) raste spp *Candida jo-albicans*, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre, ($\chi^2 = 10$ $p < 0.01$).

Duke ju referuar numrit total të rasteve me Candidemi (37) në Hematologji dhe R. Qëndror mbizotërojnë:

Candida albicans në 29 (78.4%), ndjekur nga *Candida parapsilosis* në 6 (16.2%), *Candida tropicalis* në 1 (2.7%) dhe *Candida glabrata* në 1 (2.7%) rast me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre, ($\chi^2 = 74$ $p < 0.01$).

Tabela 4. 62 Shpërndarja e specieve *Candida* sipas karakteristikave të pacientëve me Candidemi në Hematologji dhe RQ.

Diagnoza. klinike	Nr total n=37	C. albicans n= 29 (%)	C. parapsilosis n=6 (%)	C. tropicalis n=1 (%)	C. glabrata n=1 (%)	P
Mosha M (SD)	61 (7.8)	63 (7.8)	59	62	59	0.03
Gjinia						
- Femra	16 (43.2)	13 (44.8)	2 (33.3)	0	1 (100)	0.5
-Meshkuj	21(56.8)	16 (55.2)	4 (66.7)	1 (100)	0	
Kategorite e pacienteve:						
-Sem. malinje	10 (27.0)	5 (17.2)	1 (16.7)	0	1 (100)	0.1

-Pankreatite,insf hepatike	5 (13.5)	3 (10.3)	2 (33.3)	0	0	0.6
-Karcinoma /peritonite,kirurgji	10 (27.0)	8 (27.6)	1 (16.7)	1 (100)	0	<0.01
-Insuf renale, diabet	12 (32.4)	11 (37.9)	1 (16.7)	0	0	<0.01
Procedura:						
-Ushqyerje parenterale	19 (51.4)	9 (31.0)	5 (83.3)	0	0	0.3
-Kateter venoz qendror	26 (70.3)	14 (48.3)	1 (16.7)	0	0	<0.01
Funksioni imun:						
-Neutropenia	10 (27.0)	8 (27.6)	1 (16.7)	0	1 (100)	<0.01
-Kortikoterapia	21(56.8)	16 (55.2)	3 (50.0)	1 (100)	1 (100)	<0.01
-Imunosupresioni	10 (27.0)	8 (27.6)	1 (16.7)	0	1 (100)	<0.01
-Temperatura e larte	37 (100.0)	29(100.0)	6 (100.0)	1 (100)	1 (100)	<0.01

-Moshë mesatare e 37 pacientëve me Candidemi ishte 61 (7.8) vjeç. Sipas gjinisë, 16 (43.2%) ishin femra dhe 21 (56.8) meshkuj, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.4$).

Në lidhje me speciet Candida, moshë mesatare e pacientëve ku u izolua *C. albicans* ishte më e madhe krahasuar me moshën e pacientëve ku janë izoluar spp e tjera të Candidës, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.03$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant midis gjinisë dhe spp Candida ($p=0.5$).

Në lidhje me kategoritë e pacientëve: 10 (27%) kishin sëmundje malinje, 5 (13.5%) kishin pankreatite, insuficiencë hepatike, 10 (27%) karcinoma /peritonite,kirurgji, 12 (32.4%) insuf renale, diabet pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.4$). Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas spp Candida për sëmundjet malinje ($p=0.1$) dhe për pankreatite, insuficiencë hepatike ($p=0.6$). Ndërsa *C. albicans* mbizoteri tek pacientët me karcinoma /peritonite, kirurgji ($p<0.01$) dhe tek pacientet me insuf renale, diabet ($p<0.01$).

Në lidhje me ushqyerjen parenterale nuk u gjet ndryshim sinjifikant midis asaj dhe specieve Candida ($p=0.3$) ndërsa spp *C. albicans* mbizoteronte tek pacientët me kateter venoz qëndror ($p<0.01$).

Përsa i përket funksionit imun mbizotërojnë pacientët me temperaturë të lartë 37 (100%), me kortikoterapi 21 (56.8%) me neutropeni dhe immunosupresion përkatësisht 10 (27%) pacientë secila, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p<0.01$).

C. albicans është gjetur me shpesh tek pacientët me neutropeni ($p < 0.01$), kortikoterapi ($p < 0.01$), imunosupresion ($p < 0.01$) dhe temperature të lartë ($p < 0.01$).

Tabela 4. 63 Shpërndarja e specieve *Candida* të izoluara nga hemokultura sipas grupmoshës së pacientëve në Hematologji dhe RQ.

Mosha (vjeç)	<i>C.albicans</i> n (%)	<i>C.parapsilosis</i> n (%)	<i>C.tropicalis</i> n (%)	<i>C.glabrata</i> n (%)	Totali n (%)
18 - 34	8 (27.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.6)
35 - 55	9 (31.0)	1 (16.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (27.1)
>55	12 (41.4)	5 (83.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	19 (51.3)
Totali	29	6	1	1	37

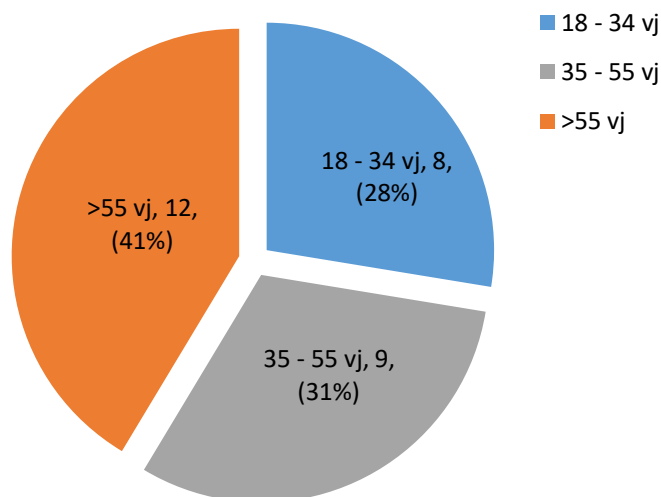


Figura 4. 62 Shpërndarja e specieve *Candida* të izoluara nga hemokultura në lidhje me moshën e pacientëve në Hematologji dhe R.Qëndror.

U analizua shpërndarja e specieve të Candidës të izoluara nga hemokultura në lidhje me moshën e pacientëve në Hematologji dhe R.Qëndror.

Kështu, nga kulturat në të cilat u izolua *Candida albicans*, 8 (27.6%) raste ishin nga grupmosha 18-35 vjeç, 9 (31%) raste ishin nga grupmosha 35-55 vjeç dhe 12 (41.4%) raste ishin të grupmoshave mbi 55 vjeç, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($\chi^2=0.8$, $p=0.6$).

Candida parapsilosis nuk u izolua te grupmosha 18-35 vjeç, tek grupmosha 35-55 vjeç u izolua në 1 (16.6%) rast dhe në 5 (83.4%) raste të grupmoshës më të madhe se 55 vjeç.

Candida tropicalis u izolua vetëm në 1 (100.0%) rast të grupmoshës mbi 55 vjeç.

Candida glabrata u izolua vetëm në 1 (100.0%) rast të grupmoshës mbi 55 vjeç.

Tabela 4. 64 Rezistenca e spp *Candida* të izoluara nga hemokultura ndaj Fluconazolit sipas shërbimeve të observuara dhe në total.

Shërbimi	Agjenti antifungal	Candida albicans		Candida parapsilosis		Candida tropicalis		Candida glabrata		Totali
		N	% R	N	% R	N	% R	N	% R	N
Hematologji	FLU	5	0 (0)	1	0 (0)	0	0 (0)	1	1(100.0)	1
R.Qëndror	FLU	24	1 (4.1)	5	0(0)	1	0 (0)	0	0 (0)	1
Totali	FLU	29	1 (3.4)	6	0(0.0)	1	0 (0)	1	1 (100.0)	2(5.4%)

Nga 37 spp *Candida* të izoluara 5.4% rezultuan rezistente ndaj FLU, kurse 94.6 % rezultuan të ndjeshëm.

U vu re se 3.4 % e specieve *C. albicans* ishin rezistente ndaj FLU. Të gjitha izolatet e *C.parapsilosis* 6 (100%) dhe *C.tropicalis* 1 (100%) rezultuan të ndjeshme ndaj FLU. Vetëm një shtam me *C. glabrata* në shërbimin e hematologjisë rezultoi rezistente ndaj FLU.

Tabela 4. 65 Vdekshmëria e pacienteve me Candidemi. Faktorët e rrezikut. Analiza univariate

Karakteristikat	Total N 37 (%)	Pacientët me kandidemi (n=37)		P
		Vdekur (n=23) n (%)	Mbijetuar (n=14) n (%)	
Gjinia:				
Meshkuj	21	13 (62)	8 (38.)	0.9
Femra	16	10 (63)	6 (37)	
Mosha, M (SD)	61 (7.8)	63 (6.4)	58 (7.2)	0.04
Neutropenia	10	6 (60)	4 (40)	0.5
Malinjiteti	10	6 (60)	4 (40)	0.5
Diabeti	12	10 (83.3)	2 (16.7)	0.02*
Kateteri qëndror	26	24 (68.6)	11 (31.4)	0.03*
Ushqyerja parenterale	19	14 (74)	5 (26)	0.03*
Kolonizimi	26	17 (65.4)	9 (34.6)	0.1
Spp Candida:				
C.albicans	29	22 (76)	7 (14.0)	
C.glabrata	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0.01*
C.parapsilosis	6	1 (17)	5 (83)	
C.tropicalis	1	0 (0.0)	1 (100.0)	

*ndryshim sinjifikant

Vdekshmëria e lidhur me Candideminë.

Nga 37 pacientët me Candidemi 23 (62.1%) patën përfundim fatal. 3 (43%) pacientë nga 7 me Candidemi ishin nga shërbimi i Hematologjisë dhe 20 (67%) nga 30 pacientë ishin nga R.Qëndror.

Risku i vdekshmërisë është 1.6 herë më i lartë tek pacientët në R. Qëndror krahasuar me shërbimin e Hematologjisë por pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (RR=1.6 95% CI 0.63 – 3.79 p=0.3)

Me analizën univariate si faktorët të riskut për vdekje nga Candidemia u gjetën: Moshë (p=0.04), diabeti (p=0.02), kateteri qëndror (p=0.03), ushqyerja parenterale (p=0.03) dhe specia *Candida albicans* (p<0.01).

Tabela 4. 66 Faktorët e riskut që ndikojnë në vdekshmërinë tek pacientët me Candidemi. Analiza Multivariate

Variablat	OR	95%CI	P
Mosha	1.11	0.74 – 1.33	0.1
Gjinia	1.05	0.71 - 2.76	0.3
Diteqendrimi spitalor	1.97	1.23 - 2.65	<0.01
Neutropenia	1.54	0.54 - 2.33	0.1
Malinjiteti	1.16	0.63 - 1.67	0.5
Diabeti	1.76	1.13 - 3.72	<0.01
Kateteri qëndror	1.44	1.14 – 3.11	0.02
Ushqyerja parenterale	1.41	0.78 - 1.83	0.2
Kolonizimi	1.72	1.33 - 4.52	<0.01
Spp <i>Candida albicans</i>	2.65	1.57 - 5.37	<0.01
Spp <i>Candida-jo albicans</i>	1.22	0.69 - 1.96	0.5
Kirurgjia e trak.intestinal	1.45	0.88 – 2.15	0.3

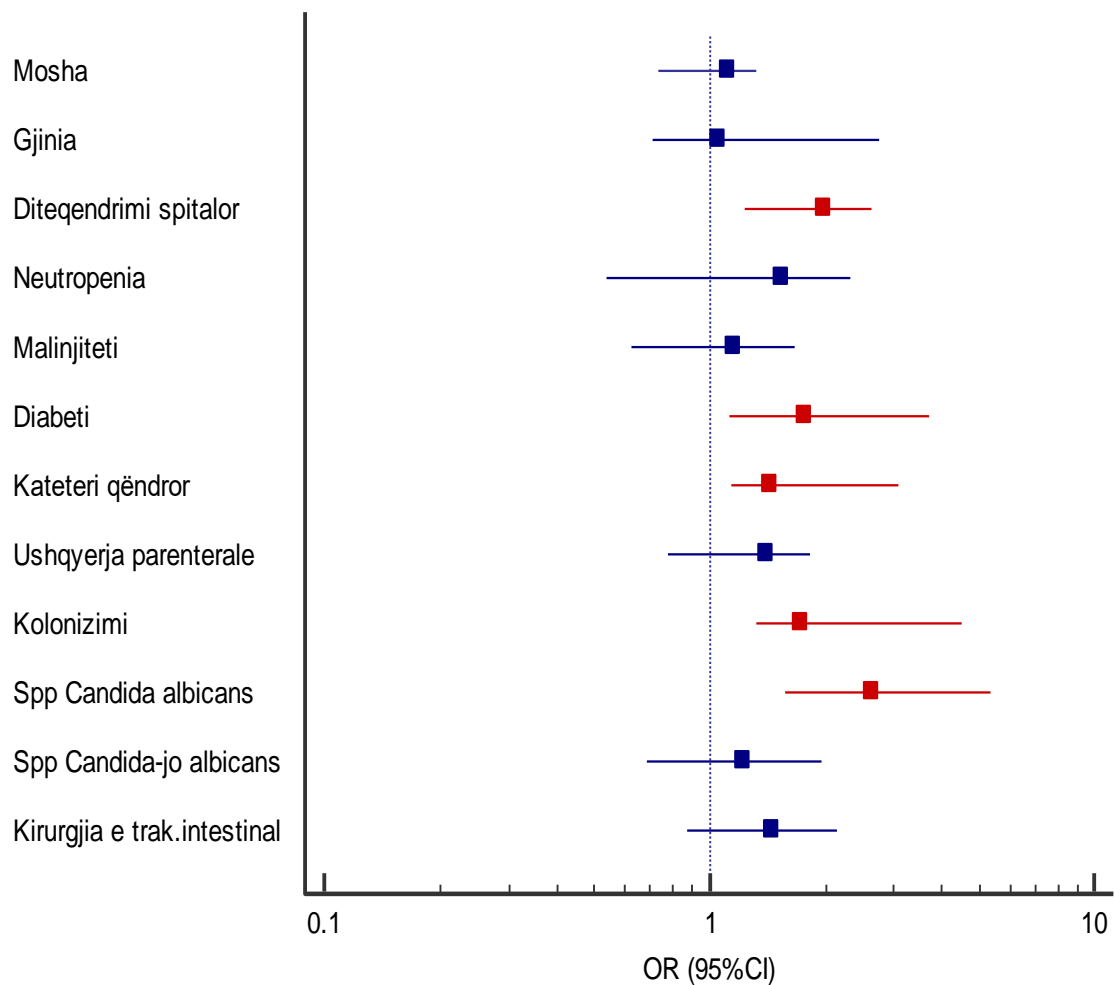


Figura 4. 63 Faktorët e riskut që ndikojnë në vdekshmërinë tek pacientët me Candidemi. Analiza Multivariate

Në analizën multivariate të regresionit logjistik faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të vdekshmërisë rezultuan:

Diteqëndrimi spitalor	(OR=1.97 95%CI 1.23 - 2.65 p<0.01)
Diabeti	(OR=1.76 95%CI 1.13 - 3.72 p<0.01)
Kateteri qëndror	(OR=1.44 95%CI 1.14 – 3.11 p=0.02)
Kolonizimi	(OR=1.72 95%CI 1.33 - 4.52 p<0.01)

Spp *Candida albicans* (OR=2.65 95%CI 1.57 - 5.37 p<0.01)

Tabela 4. 67 Funget e tjera të izoluara nga mostrat klinike tek pacientët në Hematologji dhe RQ.

Mostrat	Agjentet fungale N (%)		
	Majatë <i>Candida</i> sp	jo <i>Aspergillus</i> sp	Dermatophyton / <i>Fusarium</i>
Hematologji			
Sputum /aspirat bronkial	0	7 (77.8)	0
Lëkurë	4 (100.0)	2 (22.2)	9 (100.0)
Total	4	9	9
R. Qëndror			
Lëkurë	2 (100.0)	8 (57.1)	6 (100.0)
Sputum /aspirat bronkial	0	6 (42.9)	0
Totali	2	14	6

-Hematologji

Tek pacientët në shërbimin e hematologjisë u izolua *Aspergillus* spp në 9 pacientë nga të cilët 7 (77.8%) në sputum dhe aspirat trakeobronkial dhe në 2 (22.2%) pacientë nga lëkura. Majatë jo spp *Candida* (*Malasesia* sp) u izoluan në 4 pacientë nga lezionet e lëkurës. *Dermatophyton* u izoluan në 9 pacientë me lezione në lëkurë.

-R. Qëndror

Tek pacientët në shërbimin e R.Qëndror u izolua *Aspergillus* spp në 14 pacientë nga të cilët 8 (57.1%) në sputum dhe aspirat trakeobronkial dhe në 6 (42.9%) pacientë nga lëkura. Majate jo spp *Candida* (*Malasesia* sp) u izoluan në 2 pacientë nga lezionet e lëkurës. *Dermatophyton* u izoluan në 6 pacientë me lezione në lëkurë.

❖ Kolonizimi me specie Candida i duarve të personelit mjekësor në Hematologji dhe R. Qëndror.

Tabela 4. 68 Kolonizimi me spp Candida i duarve të personelit mjekësor në Hematologji dhe R.Qëndror.

Shërbimet :	Nr total i personelit nr = 33	Kolonizimi N (%)	95%CI
R. Qëndror	15	6 (40.0%)	16.3-67.7
Hematologji	18	3 (16.6)	3.5-41.3
Totali	33	9 (27.2)	19.7-61.4

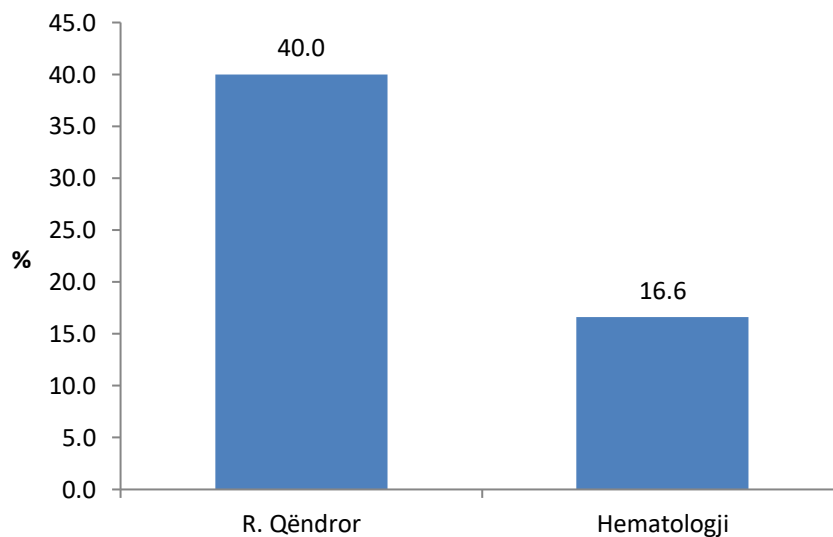


Figura 4. 64 Kolonizimi i duarve të personelit mjekësor në Hematologji dhe RQ

Vërehet që në total kolonizimi ishte identifikuar në duart e 9 (27.2%) prej personelit shëndetësor (95%CI 19.7 – 61.4).

Kolonizimi ishte identifikuar në duart e 6 (40%) punonjësve në R. Qëndror dhe në duart e 3 (16.6%) punonjësve në Hematologji, pa ndryshim statistiki të rëndësishëm ndërmjet tyre (Fisher's exact test $p=0.1$).

Tabela 4. 69 Vlerësimi i kolonizimit të duarve të personeli shëndetësor duke ju referuar pyetesorit.

Variablat	Total (n=33) n (%)	Kolonizimi n (%)	P
Nr i larjes së duarve:			
1 - 3 here	13 (39.4)	9 (69.2)	
> 3 here	20 (60.6)	0	<0.01
Përdorimi i dorezave:			
Po	15 (45.5)	0	
Jo	18 (54.5)	9 (50.0)	<0.01
Përdorimi dezifektantëve:			
Po	0	0	
Jo	33 (100)	9 (27.3)	<0.01
Prezenca e dermatitit			
Po	5 (15.1)	2 (40.0)	
Jo	28 (84.9)	7 (25.0)	0.5

Nëse i referohemi rezultateve sipas pyetesorit të plotësuar shohim se 39.4% e infermiereve kishin larë duart një deri në tre herë gjatë orarit të punës dhe 9 ose 69.2% prej tyre rezultuan me kolonizim 60.6% e infermiereve i kishin larë duart me shumë se 3 herë dhe në këtë grup nuk rezultoi asnje i kolonizuar ($p<0.01$).

45.5% e infermierëve kishin përdorur doreza gjatë punës, dhe nuk rezultoi kolonizim ndërsa 18 (54.5%) infermiere nuk kishin përdorur doreza dhe nga keta 9 (50%) rezultuan me kolonizim ($p<0.01$).

Ditën e studimit të gjithë infermierët nuk kishin përdorur dezifektant për duart dhe 9 prej tyre rezultuan me kolonizim ($p<0.01$).

15.1% e infermierëve kishin dermatite në lëkurë dhe dëmtim të thonjëve të dorës dhe vetëm dy prej tyre (40%) rezultuan me kolonizim. Me kolonizim rezultuan edhe 7 (25%) infermiere nga 28 të cilët nuk kishin dermatit, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.5$).

Tabela 4. 70 Speciet Candida të izoluar nga duart e personelit në shërbimin e Hematologjisë dhe RQ.

Speciet Candida	Izolatat n=9 N (%)	Hematologji n=3	RQ n=6
C. parapsilosis	4 (44.4)	1 (33.3)	3 (50.0)
C. albicans	3 (33.3)	2 (66.7)	1 (16.7)
C.guilliermondi	1 (11.1)	-	1 (16.7)
Candida sp	1 (11.1)	-	1 (16.7)

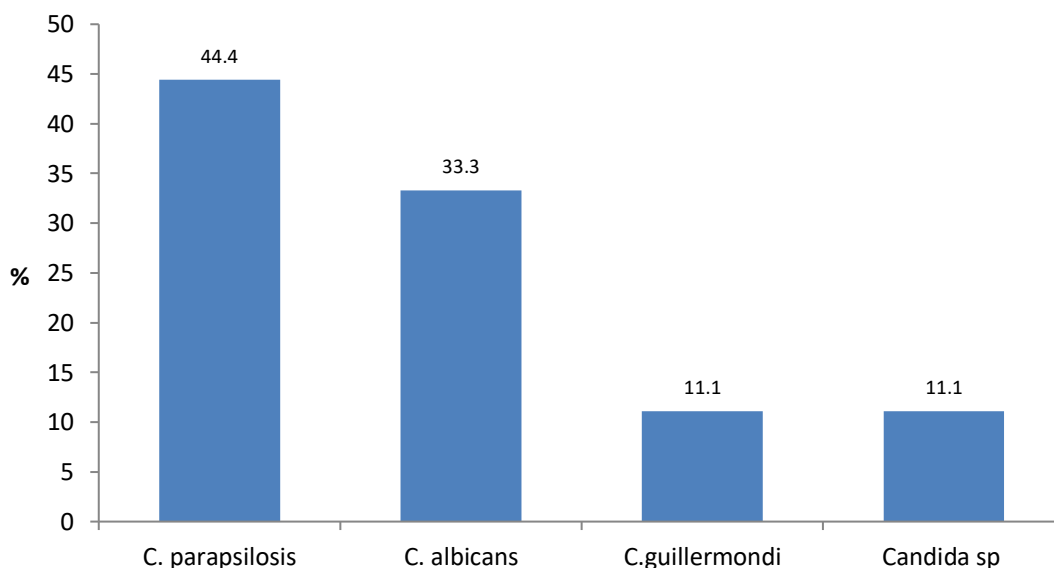


Figura 4. 65 Speciet Candida të izoluar nga duart e personelit në shërbimin e Hematologjisë dhe R.Qëndror.

C. parapsilosis ishte izoluar në duart e 4 (44.4%) prej personelit; C. albicans në duart e 3 (33.3%) prej personelit; C.guillermondi në duart e 1 (11.1%) prej personelit; Candida spp ishte izoluar në duart e 1 (11.1%) prej personelit.

C. parapsilosis u izolua me shpesh por pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm me llojet e tjera të Candidës ($\chi^2=3.0$, $p=0.4$).

3. DISKUTIMI

Candidemia është një formë e invazionit e shkaktuar nga speciet e gjinisë *Candida*. Tek pacientët e imunokompromentuar që kanë faktorë rreziku agjentët fungale mund të kalojnë barrierat dhe futen në qarkullimin e gjakut duke shkaktuar Candidemi ose infeksione invasive.^[124]

Në studimin tonë incidenca e Candidemisë në të dy shërbimet rezultoi 2.2% ose 22 raste për 1000 pranime. Në shërbimin e hematologjisë incidenca ishte 1.2% ose 12 raste për 1000 pranime dhe në shërbimin e R. Qëndror ishte 2.8% ose 28 raste për 1000 pranime. Pra vihet re se tek pacientët në R. Qëndror incidenca e Candidemisë ishte më e lartë dhe këta pacientët kanë një risk 2.3 herë më të lartë për të zhvilluar Candidemi sesa pacientët e Hematologjisë. Incidenca e Candidemisë në studimin tonë është më e lartë krahasuar me disa studime klinike në vendet e Europës Veriore me 6.7 - 7.4 raste për 1000 pranime.^[125]^[126] Por është më e ulët sesa ajo që raportohet në disa vende të tjera në Europë 35.7–54 raste për 1000 pranime.^[127]^[128] Pra mund të themi që incidenca në Europë varion nga 6.7 – 54 raste për 1000 pranime.

Në një studim të kryer në Itali nga Tortorano dhe bashkëpunorët e tij u gjet një incidencë prej 10.08 për 1000 pranime.^[129] Në një studim 5 vjecar të kryer në Greqi në një qëndër të kujdesit intensiv në një spital terciar në Athinë incidenca e Candidemisë ishte 54 raste për 1000 pranime.^[127] Në një program survejance (AURORA projekt) të realizuar në Itali në shumë qëndra të kujdesit intensive u vu re një incidencë e Candidemisë 16.5 raste për 1000 pranime.^[130] Nëse do ti referohemi një studimi prospektiv një vjecar në 24 qëndra të kujdesit intensiv të kryer në Francë incidenca e Candidemisë ishte 6.7 raste për 1000 pranime.^[125] Në një studim tjetër prospektiv të kryer në 70 qëndra të kujdesit intensiv në Spanjë incidenca e Candidemisë rezultoi në 35.7 raste për 1000 pranime.^[128] Në një studim tjetër retrospektivë të kryer nga SEIFEM në 19 repate të hematologjisë në Itali incidenca e Candidemisë ishte 1.6% ose 16 raste për 1000 pranime.^[131]

Siç shihet nga rezultatet e studimeve të përmendura më lart, Candidemia shfaq shkallë të ndryshme të incidences rajonale në të gjithë botën dhe tiparet epidemiologjike të saj mund të ndryshojnë në varësi të rajonit gjeografik. Arsyet e këtyre dallimeve nuk janë plotësisht të njohura, por me siguri kanë të bëjnë me një kombinim të faktorëve ku përfshihen ndryshimet demografike të pacientëve të tilla si mosha, gjinia dhe sëmundshmëria. Arsye të tjera mund të lidhen gjithashtu me madhësinë e spitaleve (numrin e shtretërve) të përfshira në studime, ndryshimet në praktikat mjekësore siç janë përdorimi i kateterëve venozë, agjentëve antibakterialë dhe antifungalë, metodat dhe protokollat e ndryshme për diagnozën laboratorike, kujdesin mjekësor dhe kontrollin e infeksioneve spitalore.^[127]^[132]^[133]

Rezultatet e studimit janë të lidhura ngushtë me metodologjinë e përdorur. Në studimin tonë për të përcaktuar Candideminë ne përdorëm kulturën e gjakut e cila ka një ndjeshmëri

(50-75%). Incidenca më e ulët krahasuar me disa studime në rajon mund të lidhet edhe me metodën laboratorike. ^{[125][129]}

Incidenca e Candiemisë është më e lartë te foshnjat nën 1 vjeç dhe tek të moshuarit mbi 70 vjeç. ^{[134][135]} Në studimin tonë u vu re se Candidemia kishte lidhje me moshën. Kështu në grup moshën mbi 55 vjeç rezultuan 27 pacientë me Candidemi kundrejt 10 që rezultuan në grupmoshat e tjera 18 – 34 dhe 35 – 55 vjeç. Vërehet një trend statistikisht i rëndësishëm i rritjes së Candiemisë me rritjen e moshës. Pacientët me moshë më të madhe kanë sëmundje kronike dhe imunitet më të ulët që ndikon në sëmundshmërinë dhe uljen e imunitetit. Një trend i tillë është vënë re në një studim në Danimarkë në 2011-2012 ku incidenca e Candiemisë ishte 10.05 dhe kjo më e shprehur tek të moshuarit dhe tek meshkujt. ^[136]

U vu re se Candidemia ishte më e shpeshtë tek meshkujt (57%) sesa tek femrat (43%) por pa ndonjë ndryshim statistikor të rëndësishëm. Arsyet në ndryshimin e incidencës së Candiemisë në lidhje me gjininë nuk njihen.

Candidemia është e lidhur me ditëqëndrimin e pacientëve në spital. Zgjatja e periudhës së qëndrimit në spital bën që pacientët të jenë më të ekspozuar ndaj shumë faktorëve si infeksionet spitalore, terapitë intensive, procedura invasive etj që ndikojnë në imunitetin e tyre. Në studimin tonë u vu re një trend statistikisht i rëndësishëm i rritjes së frekuencës së Candiemisë me rritjen e ditëqëndrimit të pacientëve në RQ dhe Hematologji.

Nga të gjithë pacientët që shtrohen në spital disa prej tyre janë më të rrezikuar për të zhvilluar Candidemi. Faktorët e rrezikut për Candidemi janë faktorë të lidhur me pacientin dhe faktorë të lidhur me kujdesin mjekësor. ^{[18][132]}

Secili nga faktorët e rrezikut luan rol në infeksion. Kështu mund të themi se: neutropenia, kequshqyerja, mosha, kortizonikët, ashpërsia e sëmundjes veprojnë në imunosupresionin. Kimioterapia ka efekt direkt në imunosupresion dhe në dëmtimin e mukozave. Kolonizimi me spp Candida luan rol në transferimin ose kalimin e infeksionit përmes mukozës në gjak. Përdorimi i kateterëve luan rol nëpërmjet kontaminimit të tyre dhe kalimit direkt në vazat e gjakut. Përdorimi i agjentëve antimikrobialë (antibiotikëve) luan rol duke promovuar ose favorizuar kolonizimin me spp Candida. Ushqyerja parenterale luan rol direkt në vazat e gjakut në hiperglicemi dhe kontaminimin e infuzioneve. Ndërhyrjet kirurgjikale luajnë rol në rrugën e përhapjes së infeksionit dhe kanë akses direkt në gjak. Ventilimi mekanik luan rol në rrugën e infeksionit dhe zgjatja e ditë qëndrimit në spital luan rol në ekspozimin ndaj patogjenëve dhe faktorëve të rrezikut. ^{[137][138][139][140][141]}

Shumë pacientë paraqesin faktorë rreziku për Candidemi në QKI dhe një pjesë e madhe e tyre janë të kolonizuar me Candida por vetëm një pakicë e tyre do të zhvillojë infeksion invaziv. ^{[135][136][141]}

Është shumë e vështirë të identifikohen pacientët e rrezikuar sepse gjëndja klinike e tyre është shumë komplekse në këtë mënyrë klinicistët duhet të kenë një index të lartë dyshimi për ratset.

Kolonizimi i lëkurës dhe mukozave me specie të gjinisë Candida është një nga shkaqet endogjene të Candiemisë dhe në këtë mënyrë është një nga faktorët kryesorë të rrezikut.

Kolonizimi ndodh mbas ndryshimeve të florës endogjene që promovon një rritje të shprehur (abodante) të spp Candida në sipërfaqe të mukozës dhe të lëkurës.^[143] Ekspozimi i vazhdueshëm dhe ose i përsëritur i faktorëve të rrezikut nxit më shumë kolonizimin. Studimet e kryera nëpërmjet metodave gjenitipike për identifikimin e spp Candida kanë konfirmuar që kolonizimi nga një burim endogjen është përgjegjës për një përqindje të madhe të rasteve me Candidemi. Në pacientët me sëmundje kritike është shume e vështire të dalohet kolonizimi nga Candidemia. Tek pacientët që shtrohen në QKI në hyrje vetëm 5 -15% e tyre kolonizohen nga spp Candida por kjo përqindje rritet deri në 50 - 80% me kalimin e ditëve dhe duke u ekspozuar ndaj faktorëve të rrezikut.^{[123][128][142]} Megjithatë vetëm 5 – 30% e këtyre pacientëve do të zhvillojnë Candidemi.^[123] Në studimin tonë ne përcaktuam kolonizimin Candida tek ata pacientë të cilët qëndruan të hospitalizuar më shumë se 14 ditë. Ne ekzaminuam nga 70 pacientë në të dy shërbimet duke vlerësuar në dinamikë kolonizimin e disa mostra klinike sputum, urinë, lëkurë, fece dhe sek orofaringeale (me përjashtim të gjakut). Dinamikën e kolonizimit e vlerësuam duke përcaktuar IKC. Futja e këtij indeksi në praktikën klinike ndihmon në identifikimin e hershëm të pacientëve me sëmundje të rënda që mund të përfitojnë nga trajtimi i hershëm empirik me antifungalë.^[123] Në një studim të kryer nga Pittet et al tregoi që dinamika e kolonizimit Candida vlerësohet më mirë me anën e IKC.^[123]

Në studimin tonë me rritjen e ditëqëndrimit spitalor u vu re një rritje e numrit të pacientëve me $IKC \geq 0.5$ në të dy shërbimet përkatësisht 41.4% dhe 52.9% pa ndryshime sinjifikative midis tyre. Megjithatë kolonizimi është një faktor rreziku, nuk është një sëmundje, një rritje progresive e kolonizimit është tregues parashikues për Candideminë.^[123]

U vu re një trend sinjifikativ i rritjes së kolonizimit të mostrave me spp të Candidës me rritjen e moshës. Kështu tek grupmoshat mbi 55 vjec me $IKC \geq 0.5$ në hematologji rezultuan 58.6% dhe në R, Qëndror 56.7% e pacientëve.

Studimi tregoi se kolonizimi ishte i lidhur me agresivitetin e sëmundjes. Ai rezultoi më i lartë tek pacientët me Leukoza mieloide (73.7%) kurse në R. Qëndror ishte më i lartë tek pacientët me kancer, peritonite, diabet dhe ndërhyrje kirurgjikale (76.5%).

Sipas shumë studimeve kolonizimi si faktor rreziku është i lidhur më shumë me praninë ose jo të kolonizimit sesa me numrin e vendeve të kolonizuara.^{[123][143]} Në studimin tonë në hematologji dhe RQ 47.1 % dhe 52.9% e pacientëve kishin kolonizim multifokal, me ndryshim sinjifikant me kolonizimin në një vatër dhe me dy vatra. Nuk u gjet ndryshim ndërmjet dy shërbimeve sipas numrit të vatrave të kolonizuara.

Në studimin tonë u vu re nga dita e parë deri në ditën e 14 se mostrat e mara nga trakti orogastrointestinal kishin kolonizimin më të shprehur në të dy shërbimet. Kolonizim me 1 spp të Candidës mbizotëroi në Hematologji (72.4%) edhe në RQ (81.1%) pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($\chi^2 = 0.6$ p=0.4). Spp C. albicans ishin izoluar më shpesh nga mostrat e kolonizuara në të dy shërbimet.

Studimi ynë tregoi që Candidemia është e lidhur me kolonizimin. Ne përcaktuam indeksin e kolonizimit Candida IKC si një marker i rëndësishëm i parashikimit të Candidemisë.

Në studimin tonë Candidemia ka ndodhur më shpesh tek pacientët me $IKC > 5$ krahasuar me pacientët pa kolonizim 39.4% dhe 6.8% respektivisht. Në hematologji vetëm 24.1% e pacienteve të kolonizuara kanë zhvilluar Candidemi. Në RQ 51.4% e pacientëve të kolonizuara dhe 15.2% e pacientëve pa kolonizim kanë zhvilluar Candidemi. Rreziku i Candidemisë në të dy shërbimet është 5.8 herë më i lartë tek pacientët me kolonizim krahasuar me ata pa kolonizim ($RR=37$ 95%CI 2.37 – 14.3 $p < 0.01$)

Në studimin tonë identifikimin e spp të Candidës e bëmë me metoda fenotipike. Ne nuk mund të jemi plotësisht të sigurt që shtamet që kanë rezultuar nga kolonizimi janë të njëjta me ato të izoluar nga hemokultura. Kjo mund të realizohet vetëm më metoda gjenotipike. Ne mund të themi që Candidemia ka ndodhur më shpesh tek pacientët e kolonizuara, por nuk mund të vërtetojme burimin endogjen të saj.

Në një studim të kryer nga Leroy et al, që përfshiu rreth 180 njësi të kujdesit intensiv në Francë, u raportuan si faktorë rreziku që lidhen me Candideminë: ndërhyrjet kirurgjikale, ventilimi mekanik, përdorimi i antibiotikeve, neutropenia, kanceri dhe sëmundjet hematologjike malinje.^[144]

Në një studim tjetër të kryer në Itali nga Bassetti M dhe bashkëpuntorët e tij, në dy spitale universitare në QKI, u vu re se Candidemia lidhej në mënyrë sinifikative me faktorët e rrezikut: prezencën e kateterit venoz, ushqyerjen parenterale, dhe insuficiencën renale kronike.^[145]

Neutropenia është një ndërlikim i zakonshëm tek pacientët me Leuçemi akute dhe me sëmundje të tjera hematologjike malinje dhe pas transplantit të palcës së kockave.^[146] Në pacientët me neutropeni dhe temperaturë të lartë rreziku për Candidemi shkon nga 11 deri në 38%.^[147] Në studimin tonë në Hematologji rezultuan 21 pacientë me neutropeni mbi 1000 qeliza / mm^3 dhe 7 (33.3%) prej tyre zhvilluan Candidemi. Pacientët me neutropeni ishin me sëmundje hematologjike malinje LM², Mielodislazi, me temperaturë edhe pse ishin me antibiotikë me spekter të gjërë veprimi dhe me mjekim me kimioterapi agresive dhe kortizonikë. Si pasojë e tyre u zhvillua Candidoza orofaringeale dhe gastrointestinale që mund të ketë ndikuar në Candideminë.

. Temperatura e lartë edhe nën efektin e antibiotikëve me spektër të gjërë ishte shënja kryesore klinike për një infeksion të mundshëm sekondar nga Candida. Në një studim në Itali u raportua se majatë e gjinisë Candida janë një shkak i zakonshëm i infeksionit sekondar tek pacientët neutropenikë të cilët janë trajtuar me antibiotikë të spektrit të gjerë për infeksionin parësor bakterial.^[145]

Candidemia ishte e lidhur me diagnozën klinike të pacientëve. Kështu në shërbimin e Hematologjisë u vu re se Candidemia mbizotëronte tek të sëmurët me Leukoza me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me diagnozat e tjera. Kurse në RQ mbizotëronte tek të sëmurët me diabet dhe insuficiencë renale, kancer dhe kirurgji të traktit gastrointestinal. Candidoza është e lidhur fort me diabetin. Nivelet e rritura të sheqerit në gjak shërbejnë si një mjedis shumë i favorshëm për rritjen e majave të gjinisë Candida.

Në një studim në France 2005 – 2006 në 118 QKI, Candidemia ishte e lidhur me diabetin, ventilimin mekanik, përdorimin e terapisë imunosupresive dhe temperaturën e lartë.^[144]

Kateterët venoz janë konsideruar si faktori i zakonshëm i rrezikut për Candidemi dhe heqja e tyre në rastet kur nuk rrezikohet jeta e pacientit është e lidhur me një kohë më të shkurtër të sëmundjes, rezultat më të mire të mjekimit dhe normë më të lartë të mbijetesës.^{[27][29]} Në studim tonë të gjithë pacientët me Candidemi në shërbimin e Hematologjisë kishin kateter, kurse në RQ nga 30 pacientë me Candidemi 19 prej tyre kishin kateter venoz. Kateterët ndihmojnë në krijimin e biofilmave të cilat janë shumë rezistente ndaj mjekimit.^{[27][29]}

Nga spp Candida vetëm 5 prej tyre: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* dhe *C. krusei* mund të shkaktojnë 90% të Candidemive. *C. albicans* është spp më e zakonshme që mund të shkaktojë Candidemi dhe sëmundje invasive gjithashtu ajo është spp më e zakonshme që kolonizon njeriun. Ajo zë vendin e parë në Europën e Veriut dhe Amerikë ndërsa në vende të tjera si Spanjë, Brazil, Iran, spp Candida jo – *albicans* janë predominante.^{[148][150]}

C. glabrata është një spp që po pëson një rritje të incidencës për Candidemi në shumë vende në botë. Kjo lidhet me uljen e ndjeshmërisë së saj ndaj FLU dhe është vënë re tek pacientët që marrin profilaksi me FLU ose janë në trajtim me FLU, tek pacientët me sëmundje hematologjike malinje. Ajo kolonizon shpesh pacientët në QKI dhe vihen re më shumë tek të moshuarit. *C. glabrata* është e ndjeshme ndaj agjentëve antifungal të echinocandinave.^[151]

C. parapsiloza është një specie që shkakton infeksion më shpesh tek foshnjat. Ajo është gjithashtu e lidhur me prezencën e një kateteri venoz. Kjo lidhet me aftësinë e saj për të formuar biofilma në brendësi të kateterit. Janë raportuar raste për që dëshmojnë lidhjen e saj me ushqyerjen parenterale dhe kolonizimin e duarve të personelit mjekësor.^[163] Krahasuar me spp e tjera vdekshmëria në rastin e Candidemisë është më e vogël. *C. parapsiloza* mbetet e ndjeshme ndaj FLU dhe agjentëve të tjerë të azoleve, por është më pak i ndjeshëm ndaj echinocandinave.^[152]

C. tropicalis është izoluar më rrallë në Candidemi por më shpesh tek pacientët me kancer dhe sëmundje hematologjike malinje. Është më virulente se *C. albicans* në studimet që janë bërë në kafshët eksperimentale. *C. tropicalis* mbetet e ndjeshëm ndaj flukonazolit dhe azoleve të tjera, si dhe echinocandinave.^[150]

C. krusei është jo e zakonshme dhe shkakton më pak se 5% të Candidemive. Është izoluar tek pacientët në hematologji dhe ato që kanë marrë transplant të qelizave hematopoetike (HCT). *C. krusei* ka rezistencë natyrale ndaj FLU e cila, është një faktor rreziku për kolonizimin dhe infeksionin me këtë specie. Kjo specie është e ndjeshme ndaj echinocandinave.^{[150][151]}

Në studimin tonë nga hemokulturat u izoluan 37 spp të Candidës. *C. albicans* ishte specia mbizotëruese me 29 (78.4%), e ndjekur nga *C. parapsilosis* me 6 (16.2%), më pas *C. tropicalis* dhe *C. glabrata* me 1 (2.7%). Gjithashtu *C. albicans* mbizotëron me 78.4% krahasuar me speciet *C. jo-albicans* 21.6%.

Nëse do ti referohemi një studimi të kryer në një program 20 vjecar survejance (SENTRY Program) 1997 – 2016 trendi global për përhapjen e spp *Candida* të izoluara nga hemokultura varionte:

Për *C.albicans* në vitet 1997 – 2001 ishte 57.4% kurse në vitet 2015 – 2016 ishte 46.4%. Për *C.glabrata* në vitet 1997 – 2001 ishte 16% kurse në vitet 2015 – 2016 ishte 19.6%. Për *C.tropicalis* në vitet 1997 – 2001 ishte 9.1% kurse në vitet 2015 – 2016 ishte 8.3%. Për *C.parapsilosis* në vitet 1997 – 2001 ishte 12.3% kurse në vitet 2015 – 2016 ishte 14.4%. Për *C.krusei* në vitet 1997 – 2001 ishte 2.5% kurse në vitet 2015 – 2016 ishte 2.8% [153].

Pra nëse do ti referohemi këtij trendi vihet re se kemi një tendencë në ulje të spp *C.albicans* dhe një tendencë në rritje të spp *C.jo-albicans*, kjo më e shprehur për spp *C. parapsilosis* dhe *C. glabrata*.

Nëse do ti referohemi SENTRY Program 2006 – 2016 për shpërndarjen e spp *Candida* sipas rajoneve gjeografike kemi një shpërndarje të tillë [153].

Tabela 5.1 Shpërndarjen e spp *Candida* sipas rajoneve gjeografike

Zonat gjeografike	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.krusei</i>
Europa	52.5%	16%	15.4%	7.5%	3%
Amerika e Veriut	42.7%	24.3%	14.8%	8%	2.9%
Amerika Latine	43.9%	7.1%	24.3%	17%	2%
Azi-Paqësor	46%	17.9%	12.9%	14.1%	1.8%

C.albicans është spp që mbizotëron ndaj spp *C.jo-albicans* në Europë, ndërsa në zonat e Amerikës Latine, Amerikës së Veriut dhe Azia-Paqësor vihet re një mbizotërim i specieve *C.jo-albicans*. Kështu *C.glabrata* është izoluar më shpesh tek pacientët në Amerikën e Veriut, *C. parapsilosis* në Amerikën Latine, *C.tropicalis* në Amerikën Latine dhe Azi-Paqësor, kurse frekuenca e *C. krusei* ka njëshpërndarje më të qëndrueshme, nuk vihen re ndryshime midis zonave gjeografike. Në shkallë botërore frekuenca e *C.albicans* është ulur, kurse për *C. glabrata* dhe *C. krusei* është e qëndrueshme. *C. parapsilosis* dhe *C. tropicalis* janë në rritje. Dallimet në shpërndarjen e spp mes zonave të ndryshme gjeografike mund të jenë për shkak të disa faktorëve, si protokollat e ndryshme të diagnostikimit dhe

përdorimit të agjentëve antifungal, shpeshësia e përdorimit të procedurave invasive, veçoritë demografike të pacientëve dhe sëmundjet themelore kronike. ^[154]

Në një studim tjetër survejancë globale antifungale ARTEMIS DISK u përfshinë 127 qëndra mjekësore në botë (39 vende). Pesë spp të Candidës (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*) përbënin 92% të rasteve me Candidemi dhe prej tyre *C. albicans* ishte më e zakonshme 62%. ^{[154][156]}

Shpërndarja e spp *Candida* të izoluar nga hemokultura në Europë:

Në një projekt tjetër në Barcelonë në vitet 2011–2013 për survejancën e Candidemisë në Qëndrat e Kujdesit Intesiv u vu re se *C.albicans* ishte spp mbizotëruese e izoluar me 51% e ndjekur nga *C.parapsilosis* me 23% dhe *C.glabrata* me 8%. ^[157]

Në një program Survejance në Danimarkë 2004 – 2009 dhe 2010 – 2011 speciet *C.albicans* u izoluan (57.1%) më shpesh se ato *C. jo-albicans* (42.9%). Nga spp *C. jo-albicans*, *C.glabrata* u izolua në 21.1%. ^[150]

Në Francë në një studim kombëtar në 180 njësi të kujdesit intensiv *Candida albicans* llogaritej me 57% e ndjekur nga *C. glabrata* (16.7%), *C.parapsilosis* (7.5%), *C.krusei* (5.2%) dhe *C. tropicalis* me (4.9%). ^[144]

Në një studim tjetër në UK në 6 spitale për një periudhë 2 vjecare 1997-1999 incidenca e candidemisë u vlerësua me 18.7 %, nga këto 45 % ishin nga qëndra e kujdesit intensive dhe *C. albicans* ishte specia më e shpeshtë e izoluar me 65 %. Nga spp *C. jo-albicans*, *C.glabrata* u izolua në 16.2%. ^[126]

Në Suedi në një studim të kryer në vitet 2005 – 2006, *C.albicans* ishte spp që u izolua me shpesh më 60.8%, kurse nga spp *C. jo-albicans*, u izolua *C.glabrata* me 20.1%. ^[159]

Në Itali në një program AURORA, në QKI në vitin 2007 – 2008 u vu re një mbizotërim i spp *C. jo albicans* krahasuar me *C albicans* (40.2%). *C parapsilosis* u izolua në 36.9%. ^[145]

Në Finlandë në 2004 – 2007, *C.albicans* ishte spp që u izolua me shpesh më 67%, kurse nga spp *C.jo-albicans* u izolua *C.glabrata* me 19%. ^[158]

Në Spanjë në 2009 – 2010 u vu re një mbizotërim i spp *C. jo albicans* krahasuar me *C.albicans* (44.7%). *C parapsilosis* u izolua në 26.6% e ndjekur nga *C.glabrata* me 11.5% ^[128]

Për sa më sipër në Europë me përjashtim të studimit të kryer në Itali dhe Spanjë ku mbizotëronin spp *C. jo-albicans*, në studimet e kryera në vende të tjera *C.albicans* ishte spp mbizotëruese.

Në studimin tonë nëse do ti referohemi shpërndarjes së spp sipas dy shërbimeve: *C.albicans* është spp që mbizotëron krahasuar me spp *C. jo-albicans*. Frekuenca e saj tek pacientët në R.Qëndror (80%) është më e lartë se tek pacientët në Hematologji (71.4%).

Nëse do ti referohemi shpërndarjes së spp *Candida* në lidhje me moshën, në studimin tonë u vu re se moshë mesatare e pacienteve ku u izolua *C. albicans* ishte më e madhe krahasuar me moshën e pacientëve ku janë izoluar spp e tjera të Candidës, me ndryshim sinjifikant

ndërmjet tyre ($p=0.03$). Nuk u gjet ndryshim sinjifikant midis gjinisë meshkuj /femra dhe spp Candida ($p=0.5$).

Nëse do ti referohemi shpërndarjes së spp Candida në lidhje me diagnozat klinike, në studimin tonë u vu re se spp *C.albicans* mbizoteroi tek pacientët me karcinoma /peritonite, kirurgji ($p<0.01$) dhe tek pacientet me insuf renale, diabet ($p<0.01$). Në lidhje me ushqyerjen parenterale nuk u gjet ndryshim sinjifikant midis asaj dhe specieve Candida ($p=0.3$) ndërsa spp *C. albicans* mbizotëronte tek pacientët me kateter venoz qëndror ($p<0.01$).

C. albicans është gjetur me shpesh tek pacientët me neutropeni ($p<0.01$), kortikoterapi ($p<0.01$), imunosupresion ($p<0.01$) dhe temperature të lartë ($p<0.01$) krahasuar me sp *C. albicans*. Në disa studime është vënë re se Candidemia e shkaktuar nga speciet *C. albicans*, veçanërisht *C. glabrata* dhe *C. krusei* është e lidhur shpesh me faktorët e rrezikut si përdorimi i kateterit venoz qëndror, përdorimi profilaktik ose terapeutik i FLU kirurgjitë e traktit gastrointestinal, moshë e vjetër, përdorimi intravenoz i barnave dhe kortizonikët. [\[153\]](#)[\[154\]](#)[\[157\]](#)

Në një studim të kryer në Greqi në 2001 -2005 u vu re se Candidemia e shkaktuar nga *C. albicans* ishte e lidhur me përdorimin e kortizonikëve, prezencën e kateterit venoz dhe Candidurinë. [\[127\]](#)

Në studimin tonë ne testuam ndjeshmërinë e 37 specieve Candida të izoluara nga hemokultura me metodën disk difuzion sipas standarteve CLSI, dhe me Vitek -2 sipas EUKAST. Breakpoint për FLU rezistent ishte ≥ 8 mg/L. Ne përdorëm të dy metodat për të vlerësuar më mire ndjeshmërinë në rastet ku pikat ndarëse ishin në kufi. Nga 37 spp Candida të izoluara 5.4% rezultuan rezistente ndaj FLU, kurse 94.6 % rezultuan të ndjeshëm. Nëse do të vlerësojmë rezistencën e spp Candida ndaj FLU në studimin tonë vumë re se rezistenca e specieve *C. albicans* ishte 3.4 %. Të gjitha izolatet e *C.parapsilosis* 6 (100%) dhe *C.tropicalis* 1 (100%) rezultuan të ndjeshme ndaj FLU. Ne izoluam vetëm një shtam me *C. glabrata* në shërbimin e hematologjisë tek një pacient me Leukoze akute e cila rezultoi rezistente ndaj FLU. Në Shqipëri nuk ka të dhëna të mëparëshme për rezistencën e spp Candida ndaj FLU. Rezultatet e studimit tonë mund ti krahasojmë me rezultatet e shumë studimeve të tjera në botë.

Në programin SENTRY 2006 – 2016, rezistenca e FLU sipas spp Candida në vite të ndryshme varionte: Për *C.albicans* në 2006 ishte 0.2% në 2016 ishte 0.3%. Për *C.glabratën* në 2006 ishte 8.6% në 2016 ishte 8.1%. Për *C.parapsilosis*në 2006 ishte 2.5% në 2016 ishte 3.9%. Për *C.tropicalis* në 2006 ishte 2.5% në 2016 ishte 3.2%.[\[153\]](#). Sic e shohim nga rezultatet vihen re ndryshime të vogla në vite në rezistencën e FLU.[\[153\]](#)

Në këtë projekt u vlerësua edhe rezistenca e FLU tek spp Candida sipas shpërndarjes gjeografike të tyre. Kështu në Europë rezistenca e spp *C.albicans* ndaj FLU ishte 0.2%, për *C.glabratën* 4.9%, për *C.parapsilosis* 4.6% dhe për *C.tropicalis* 2.5%. Në Amerikën e Veriut për spp *C.albicans* ishte 0.4%, për *C.glabratën* 10.6%, për *C.parapsilosis* 3.7% dhe për *C.tropicalis* 2.9%. Në Amerikën Latine për spp *C.albicans* ishte 0.1%, për *C.glabratën* 2.6%, për *C.parapsilosis* 4.3% dhe për *C.tropicalis* 1.1%. Në Azi – Paqësor për spp *C.albicans* ishte 0.2%, për *C.glabratën* 6.8%, për *C.parapsilosis* 0.6% dhe për *C.tropicalis* 9.2%. Vihet re një rezistencë më e lartë e spp *C.glabrata* në Amerikën e Veriut dhe në

zonën e Azi-Paqësorit. Nuk dihen saktësisht faktorët, por praktikat e ndryshme të përdorimit të antimykotikëve mund të luajnë një rol.^[153]

Pasojat e Candidemisë tek pacientët e shtruar në spital janë të rënda. Megjithëse janë zbuluar klasa të reja me agentë antifungale vdekshmëria vitet e fundit nuk është ulur. Studimet klinike kanë treguar se pacientët me Candidemi janë dy herë më të rrezikuar për të vdekur gjatë hospitalizimit sesa ato pa Candidemi. Shkalla e vdekshmërisë që i atribuohet Candidemisë është e lartë duke filluar nga 10% - 49%.^{[151][153]}

Në studimin tonë nga 37 pacientët me Candidemi 23 (62.1%) patën përfundim fatal. 3 (43%) pacientë nga 7 me Candidemi ishin nga shërbimi i Hematologjisë dhe 20 (67%) nga 30 pacientë ishin nga R.Qëndror. Risku i vdekshmërisë ishte 1.6 herë më i lartë tek pacientët në R. Qëndror krahasuar me shërbimin e Hematologjisë por pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (RR=1.6 95%CI 0.63 – 3.79 p=0.3). Në analizën multivariate të regresionit logjistik faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të mortalitetit rezultuan: ditëqëndrimi spitalor, kolonizmi, katereri qëndror, diabeti dhe spp Candida albicans.

Në shumë studime në Europë, vdekshmëria nga Candidemia është pothuajse në të njëjtën nivel 45% – 47%^[145]. Në vendet Nordike, vdekshmëria e lidhur me Candideminë është në një nivel më të ulët se në shumë vende të tjera të Europës. Në Islandë në periudhën 2000 – 2011 vdekshmëria 30 ditore rezultoi me 29.6%.^[160]

Në Danimarkë dhe Finlandë për të njëjtën periudhë kohore u raportua një shkallë vdekshmërie më e lartë, por më e ulët se në pjesën tjetër të Europës.^[150]

Vdekshmëria e lidhur me faktorët e rrezikut që lidhen me pacientët dhe kujdesin mjekësor është vënë re në shumë studime klinike.^{[150][156][155]}

Faktor rreziku për vdekje nga Candidemia janë sëmundjet malinje dhe moshja e madhe. Në një studim të kryer në Francë në 2005 – 2006 në 180 QKI u raportua një normë e përgjithëshme e vdekshmërisë prej 52%.^[144] Moshja mesatare e pacientëve ishte 64 vjec, 56.5% e tyre kishin kryer operacione, 75.6% kishin ventilim mekanik, 91,1% kishin kateter qëndror, 86.7% kishin një kateter urinar dhe 59% kishin marrë terapi me antibiotikë.^[144] Në një analizë multivariate faktorët e lidhur me vdekjen në QKI ishin diabeti i tip 1, imunosupresioni dhe ventilimi mekanik.

Në një studim të kryer në Spanjë 2010 – 2014 u vu re se përdorimi i terapisë së hershme antifungale e ul ndjeshën shkallën e mortalitetit.^[144]

Shkalla e vdekshmërisë ndryshon edhe sipas llojit të spp Candida që shkakton Candideminë. Candidemia nga C.krusei dhe C.parapsilosis (pavarësisht aftësisë së saj për të formuar biofilma) ka një shkallë vdekshmërie më të ulët se sa Candidemia nga C.albicans, C.glabrata, C.tropicalis. Kjo lidhet me virulencën e tyre më të ulët.^[150]

Në studimin tonë u vu re një shkallë e lartë vdekshmërie tek pacientët me Candidemi të shkaktuar nga spp C. albicans. Nuk pati asnjë rast vdekje nga pacientët me Candidemi nga spp C-jo albicans.

Në shumicën e rasteve Candidemia lidhet me kolonizimin (burimi endogjen) por ka studime që dëshmojnë për burimin exogjen të saj.^[161] Disa faktorë luajnë rol të rëndësishëm

në burimin e infeksionit si larja e duarve, përdorimi i dorezave, përdorimi i dezinfektantëve si dhe sterilizimi i ambientit dhe paisjeve. Përdorimi i dorezave është një masë mbrojtëse për personelin mjekësor duke ulur rrezikun e kontaminimit me pacientin e sëmurë, gjithashtu përdorimi i tyre sic duhet brënda regullave ul mundësinë e kalimit të mikroorganizmave nga duart e personelit shëndetësor tek pacienti.^{[161] [162]} Nëse dorezat nuk hiqen mbas çdo kontakti me pacientin ato e ekspozojnë pacientin me keq ndaj infeksionit.^[163] Në studimin tonë ne testuam se në çfarë mase janë të kolonizuara duart e personelit me spp Candida. Në spitalin tonë nuk ka ndonjë referencë të mëparëshme ose ndonjë studim në lidhje me kolonizimin e duarve të personelit me spp Candida. Studimi tregoi se 40% e personelit në RQ dhe 16.6% e personelit në hematologji ishin të kolonizuar me spp Candida. Kurse në total kolonizimi u identifikua në duart e 27.2% të personelit mjekësor. Rezultatet e studimit tregojnë se infermierët mbartin maja Candida në duart e tyre. Nëse do ti referohemi pyetësorit të plotësuar vëme re se personat që kishin larë duart më shumë se 3 herë nuk rezultuan të kolonizuar me Candida spp. Gjithashtu asnjë nga personat që kishin përdorur doreza nuk rezultuan të kolonizuar. Asnjë nga personeli nuk përdorte locione ose dezinfektante dhe kolonizimi me spp Candida rezultoi në 27.2% prej tyre. Studimi tregoi se praktikata e përdorura si larja e duarve dhe përdorimi i dorezave, ndikojnë në kolonizimin e duarve me spp Candida. Në një studim të kryer nga L Burmetii u vu re se edhe pse personeli përdorte doreza gjate procedurës së punës kolonizimi me maja rezultoi në 9% kurse kolonizimi i duarve të personelit me maja në tre shërbimet, kirurgji, qëndrën e kujdesit intesiv, obstetrik-gjinekologji rezultoi përkatësisht 50%, 61% dhe 65%.^[163] Në studimin tonë nga personeli i përzgjedhur 15.1% prej tyre kishin dermatite dhe probleme me thonjtë e dorës dhe në 2 prej tyre rezultoi spp Candida. Spp Candida janë shkaktare e infeksioneve të lëkurës dhe thonjëve. Në lëkurën e dorës infeksioni zakonisht zhvillohet në hapësirën midis gishtave (interdigitale), aty ku krijohen kushte të përshtatëshme lagështi dhe ngrohtësi. Kurse tek thonjtë e dorës infeksioni mund të zhvillohet në formën e onixit dhe perionixit. Në studimin tone C.parapsilosis ishte specia që u izolua më shpesh (44.4%). Rezultatet e studimit përputhen me ato të publikuara në studimet e autorëve të tjerë. Mospërputhje të rezultateve mund të ketë nëse nuk krahasohen metodat e përdorura. Kështu nëse do të krahasojmë rezultatet e studimit tona me një studim të kryer nga Horn dhe kolegët e tij ku është përdorur e njëjta metodë studimi rezultatet janë të afërta. Ata izoluan spp Candida në 54% të infermiereve të shërbimit të onkologjisë dhe 28% të infermiereve të shërbimit të dermatologjisë. Rhodotorula spp. dhe C.parapsilosis ishin spp më të shpeshta që u izoluan^[162]. Gjithashtu Phelps dhe kolegët e tij gjatë një investigimi të candidemisë zbuluan se C.albicans kolonizonte duart e 26 % të personelit mjekësor.^[165] Në një studim të kryer nga Michael Pfaller dhe kolegët e tij kolonizimi i duarve të infermiereve rezultoi në masën 63%.^[164] Nëse do të krahasojmë rezultatet e studimit tonë me ato të kryera me teknikën e marjes së mostrës me tampon në duar dhe mbjelljen direkt në teren rezultatet ndryshojnë. Përqindja e izolimit të majave ishte shumë e ulët 4.5%.^[166] Clayton dhe Noble në studimin e tyre përdorën një teknikë tjetër duke vendosur direkt gishtat e dorës mbi siperfaqen e terrenit agar Sabouraud dextrose. Ata zbuluan se C albicans kolonizonte duart në 7.7 % të 376 pacientëve të rritur, në 7.7% të 376 pacientëve pediatrikë, në 0.5% të 407 fëmijëve të shëndetshëm dhe në 17% të 23 studentëve të mjekësisë.^[161] Përqindja e lartë e izolimit të majave nga duart e personelit i referohet përdorimit të metodës shumë të ndjeshme, përdorimit të antibiotikëve dhe tereneve selektive për izolimin e majave. Në studimin tonë ne bëmë vetëm një investigim

të kolonizimit të duarve të personelit mjekësor. Me analizën fenotipike nuk arrijme dot të bëjme lidhjen për transmetimin e mikroorganizmit nga personeli tek pacienti. Trasmëtimi i majave nga duart e personelit tek pacientet është i vështirë për tu konfirmuar sepse nuk mjafton vetëm izolimi i majave, identifikimi i tyre por kërkon kryerjen e diagnozës gjenotipike për të vërtetuar që shtamet e izoluar nga pacientët janë të njëjta me ato të izoluar nga duart e personelit duke vërtetuar në këtë mënyrë burimin exogjen të Candidemisë. Ky mund të jete objektiv i një studimi të mëtejshëm.

4. PERFUNDIMET

- Incidenca e Candidemisë tek pacientë e imunokompromentuar ishte e lartë 2.2% ose 22 raste për 1000 pranime. Në shërbimin e Hematologjisë incidenca ishte 1.2% ose 12 raste për 1000 pranime dhe në shërbimin e R. Qëndror ishte 2.8% ose 28 raste për 1000 pranime.
- *Candida albicans* ishte specia që u izolua më shpesh nga hemokultura tek pacientët në shërbimin e Hematologjisë dhe R.Qëndror (78.4 %) e ndjekur nga *Candida parapsilosis* (16.2%), *Candida tropicalis* (2.7%) dhe *Candida glabrata* (2.7%)
- Faktorë sinjifikantë dhe të pavarur për Candidemi rezultuan: moshë, ditëqëndrimi në spital, kolonizimi, neutropenia, kimioterapie/kortizonikët, kateterët qëndrorë dhe antibiotikët me spektër të gjerë veprimi.
- Candidemia ishte e lidhur me kolonizimin me spp *Candida*. Indexi i kolonizimit *Candida* IKC ≥ 0.5 rezultoi në 47% të pacientëve dhe 39.4% e tyre zhvilluan Candidemi. Rreziku për Candidemi është 5.8 herë më i lartë tek pacientët me kolonizim krahasuar me ata pa kolonizim.
- Kolonizimi me spp *Candida* ishte i lidhur me moshën e pacientëve, diagnozat klinike: Leukoza dhe kirurgji e traktit gastrointestinal, peritonite, karcinoma. Mbizotëroi kolonizimi multifokal dhe kolonizimi i mostrave me një spp të Candidës. Mostra klinike më e kolonizuar rezultoi mukoza e traktit oro-gastrointestinal.
- 5.4% e izolateve të specieve *Candida* rezultuan rezistente ndaj FLU. Nga izolatet e *C.albicans* vetëm 3.4 % ishin rezistente ndaj FLU. Të gjitha izolatet e *C.parapsilosis*, dhe *C.tropicalis* rezultuan të ndjeshme ndaj FLU. Vetëm një shtam i *C.glabrata* rezultoi rezistent ndaj FLU në Hematologji.

- Vdekshmëria tek pacientët me Candidemi në të dy shërbimet ishte shumë e lartë (62.1%) dhe faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të mortalitetit rezultuan: ditëqëndrimi spitalor, diabeti, kolonizimi, kateteri qëndror dhe spp Candida albicans.
- Majatë kolonizojnë duart e personelit në një përqindje të lartë (27.2%) dhe në këtë mënyrë mund të bëhen një burim i mundshëm ekzogjen i infeksionit.

7. REKOMANDIMET

- Hartimi i protokolleve dhe algoritmet për menaxhimin optimal të infeksioneve invazive fungale duke përfshirë koordinimin e kujdesshëm të identifikimit të faktorëve të rrezikut, diagnostikimin e saktë dhe të shpejtë dhe trajtimin efikas.
- Aplikimin i metodave të reja serologjike dhe molekulare për diagnostikimin e shpejtë të infeksioneve fungale duke i kombinuar me metodat konvencionale si mikroskopja, izolimi në kulturë dhe ekzaminimet imazherike.
- Aplikimin e metodave gjenotipike për të përcaktuar burimin endogjen ose egzogjen të Candidemisë duke bërë identifikimin në nivelin e species.
- Futja e Indeksit të kolonizimit Candida tek të sëmurët me gjëndje kritike si një tregues i rëndësishëm për të identifikuar pacientët që janë të rrezikuar për të zhvilluar infeksione të mëvonshme me shtame identike. Identifikimi i saktë i pacientëve me rrezik të lartë ndihmon në parandalimin e Candidemisë.
- Izolimi i fungeve nga indet kirurgjikale dhe zonat sterile duhet të merret në konsideratë, kurse izolimi i fungeve nga zonat normalisht të kolonizuara kërkon ekzaminime plotësuese për të diferencuar kolonizimin nga infeksioni i vërtetë.
- Fluconazoli ende konsiderohet si një agjent antifungal me ndjeshmëri të lartë ndaj spp Candida (me përjashtim të C. krusei dhe C.glabrata) dhe mund të përdoret si profilaxi dhe trajtim empirik tek pacientët me Candidemi apo të dyshuar për Candidozë invazive.

- Në protokollin e infeksioneve spitalore krahas kontrollit për infeksionet bakteriale të futet edhe kontrolli për infeksionet fungale në mënyrë që të parandalohen infeksionet me burim spitalor.

REFERENCAT

- [1] Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, et al. (2011) Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 66: i5-i14
- [2] Miceli MH, Díaz JA, Lee SA (2011) Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 11: 142-151.
- [3] Dolin, Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael 2010). *Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases (7th.ed)*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier. Pp. Chapter 250.
- [4] Barnett JA, Payne RW, Yarroë D. *Yeasts: Characteristics and identificacion*, 2nd ed, Cambridge University Press, Cambridge 1990.
- [5] Meyer, S.A., Payne, R.W. and Yarrow, D. 1998. *Candida Berkhouit*. In: Kurtzman, C.P. and Fell, J.W. (eds), *The yeasts, a taxonomic study*, 4th edition. Amsterdam: Elsevier, 454–573.
- [6] Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris: an Emerging FungalPathogen*. *J Clin Microbiol* 2018; 56
- [7] Lynch DP. *Oral candidiasis, history, clasification, Oral clinical presantetion, oral surgery, oral medicus and oral pathology* 1994: 78:189 – 93.
- [8] Odds, F.C. 1994. *Candida species and virulence*. *ASM Neës*, 60, 31–8.
- [9] Branchini, M.L., Pfaller, M.A., et al. 1994. *Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol*, 32, 452–6

- [10] Kauffman, C.A., Badley, S.F. and Vine, A.K. 1993. *Candida* endophthalmitis associated with intraocular lens implantation: efficacy of fluconazole therapy. *Mycoses*, 36, 13–17
- [11] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5):503-35.
- [12] Sobel, J.D. 1998. Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem. *Mycoses*, 41, Suppl 2, 18–22
- [13] Pfaller, M.A. and Diekema, D.J. 2002. The role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol*, 40, 3551–7
- [14] Finkelstein, R., Reinhertz, G., et al. 1993. Outbreak of *Candida tropicalis* fungemia in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 14, 587–90
- [15] Strausbaugh, L.J., Seëll, D.L., et al. 1994. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol*, 32, 2299–300.
- [16] Aho, R. and Hirn, P. 1981. A survey of fungi and some indicator bacteria in chlorinated water of indoor public swimming pools. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg 1B*, 173, 242–9.
- [17] Coleman, D.C., Sullivan, D.J., et al. 1997. Candidiasis: the emergence of a novel species, *Candida dubliniensis*. *AIDS*, 11, 557–67.
- [18] Jabra-Rizk, M.A., Falkler, W.A. Jr, et al. 2001. Prevalence of yeast among children in Nigeria and the United States. *Oral Microbiol Immunol*, 16, 383–5.
- [19] Merz, W.G. 1984. *Candida lusitanae*: frequency of recovery, colonization, infection and amphotericin B resistance. *J Clin Microbiol*, 20, 1194–5
- [20] Singh, S., Sobel, J.D., et al. 2002. Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis*, 35, 1066–7
- [21] Mayer FL, Wilson D, Hube B. 2013 *Candida albicans* pathogenicity mechanisms *Virulence* 4(2): 119-128.
- [22] Kennedy, M.J. 1988. Adhesion and association mechanisms of *Candida albicans*. *Curr Top Med Mycol*, 2, 123–32.
- [23] Wachtler B, Wilson D, Haedicke K, Hube B. 2011 From Attachment to damage: Defined Genes of *C. albicans* mediate adhesion, invasion and damage during interaction with oral epithelial cells *PLoS One*. 7(3): e33362.
- [24] Edwards, J.E. 2000. *Candida* species. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E. and Dolin, R. (eds), *Principles and practice of infectious diseases*, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2656–74

- [25] Ruchel, R., de Bernardis, F., et al. 1992. Candida acid proteinases. *J Med Vet Mycol*, 30, Suppl 1, 123–32
- [26] Hube, B. 2000. Extracellular proteinases of human pathogenic fungi. *Contrib Microbiol*, 5, 126–37.
- [27] Nobile CI, Johnsen AD. Candida albicans biofilm and human disease. *Annu Rev Microbiol* 2015; 69: 71-92.
- [28] Mayer F, Wilson D, Hube B. 2013. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013; 4: 119-28.
- [29] Ramage, G., Wickes, B.L. and Lopez-Ribot, J.L. 2001. Biofilms of Candida albicans and their associated resistance to antifungal agents. *Am Clin Lab*, 20, 42–4
- [30] Slutsky, B., Buffo, J. and Soll, D.R. 1985. High frequency switching of colony morphology in Candida albicans. *Science*, 230, 666–9.
- [31] Kennedy, M.J. 1989. Regulation of Candida albicans populations in the gastrointestinal tract: mechanisms and significance in GI and systemic candidiasis. *Curr Top Med Mycol*, 3, 315–402
- [32] Krause, W., Matheis, H. and Wulf, K. 1969. Fungemia and funguria after oral administration of Candida albicans. *Lancet*, 1, 598–9
- [34] Khatib, R. and Clark, J.A. 1995. Relevance of culturing Candida species from intravascular catheters. *J Clin Microbiol*, 33, 1635–7
- [35] Klotz, S.A. 1992. Fungal adherence to the vascular compartment; a critical step in the pathogenesis of disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis*, 14, 340–7
- [36] Orozco, A.S., Zhou, X. and Filler, S.G. 2000. Mechanisms of the proinflammatory response of endothelial cells to Candida albicans infection. *Infect Immun*, 68, 1134–41
- [37] Wagner, D.K. and Sohnle, P.G. 1995. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev*, 8, 317–35.
- [38] Nikawa, H., Samaranayake, L.P., et al. 1993. The fungicidal effect of human lactoferrin on Candida albicans and Candida krusei. *Arch Oral Biol*, 38, 1057–63.
- [39] Marodi, L., Korchak, H.M. and Johnston, R.B. Jr 1991b. Mechanisms of host defense against Candida species. I. Phagocytosis by monocytes and monocyte-derived macrophages. *J Immunol*, 146, 2783–9.
- [40] Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *B J Haematol* 2005; 129: 569-82.
- [41] Romani L. Cell-mediated immunity to fungi: a reassessment. *Medical Mycology*. 2008; 46:515-29

- [42] Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kulberg BJ. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 630-42.
- [43] d'Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, Montagnoli C, Spreca A, et al. (2000) Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*. Implications for initiation of T helper cell *immunity* in vitro *and* in vivo. *J Exp Med* 191: 1661–1674.
- [44] Kauffman L. The Role of Specific Antibodies of Different Immunoglobulin Classes in the Rapid Diagnosis of Systemic Mycotic Infections, Pages 162-168.
- [45] Kaufman L (1983) Mycoserology: its vital role in diagnosing systemic mycotic infections. *Jpn J Med Mycol* 24:1–8
- [46] Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:412-6.
- [47] Schonheyder et al 1983, IgA and IgG serum antibodies to *Candida albicans* in women of child-bearing age. *Sabouraudia*, Volume 21, Issue 3, July 1983, Pages 223-231.
- [48] Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, van de Vosse E, Velez Edwards DR, et al. (2012) Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. *J Infect Dis* 205: 934–943.
- [49] Netea, M.G.; Sutmuller, R.; Hermann, C.; Van der Graaf, C.A.; Van der Meer, J.W.; van Krieken, J.H.; Hartung, T.; Adema, G.; Kullberg, B.J. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of il-10 and regulatory t cells. *J. Immunol.* 2004, 172, 3712–3718
- [50] Gaffen, S.L.; Hernandez-Santos, N.; Peterson, A.C. Il-17 signaling in host defense against *Candida albicans*. *Immunol. Res.* 2011, 50, 181–187
- [51] Johnson MD, Plantinga TS, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. (2012) Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 54: 502–510.
- [52] Salfelder, K. 1990. Candidiasis. In *Atlas of fungal pathology*. Dordrecht: Kluëer Academic Publishers, 28–37
- [53] Luna, M.A. and Tortoledo, M.E. 1993. Histologic identification and pathologic patterns of disease caused by *Candida*. In: Bodey, G.P. (ed.), *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*, 2nd edition. Neë York: Raven Press, 21–42.
- [54] Odds, F.C. 1988. *Candida and candidosis*, 2nd edition. London: Baillie`re Tindall
- [55] Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD et al. Diagnostic issues, clinical characteristics and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3300-08.
- [56] Marr KA. The changing spectrum of candidemia in oncology patients therapeutic implications. *Curr opin Infect Dis* 2000; 13: 615-20.

- [57] Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):485-506.
- [58] Kullberg, B.J, Arendrup, M.C. Invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1445–1456
- [59] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidemia: a persistent health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
- [60] Kauffman CA. Complications of Candidemia in ICU Patients: Endophthalmitis, Osteomyelitis, Endocarditis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 641-49.
- [61] Lefort A, Chartier L, et al for the French mycosis study Group. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18: E99-E109.
- [62] Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, Willson WR, Steckelberg JM, Baddour LM et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: mayo clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses* 2011' 54: 354-60.
- [63] Cancelas, J.A., Lopez, J., et al. 1994. Native valve endocarditis due to *Candida parapsilosis*: a late complication after bone marrow transplantation-related fungemia. *Bone Marrow Transplant*, 13, 333–4.
- [64] Malani AN, Kauffman CA. *Candida* urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):277-84.
- [65] Mattiuzzi G. Giles FJ. Management of intracranial fungal infections in patients with haematological malignancies *Br J Haematol* 2005: 131-287.
- [66] 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: 73-88.
- [67] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Mereli M, Scarparo C, Antoneli M et al. A multicenter, multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive care Med* 2015; 41: 1601-10.
- [68] Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, et al. (2009) Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 48: 1695–1703.
- [69] Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis.* 2006; 43 (Suppl 1):S3-S14.
- [70] Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Invasive fungal infection in haematology patients. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2012; 30: 572-9.
- [71] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CI, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical practical guideline for the management of candidiasis; 2016 update by the Infectious disease society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1-50.

- [72] Colombo, A.L. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int. J. Infect. Dis.* 2012, 16, e442–e447
- [73] Ahmed, A.; Azim, A.; Baronia, A.K.; Marak, K.R.; Gurjar, M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014, 18, 682–688.
- [74] Murray PR, Masure H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections for ICU. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40 (12):3277-3282
- [75] Sheppard DC, Locas MC, Restier C, Laverdiere M. Utiliti of the germ tube test for direct identification of *Candida albicans* from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 46 (2008), pp. 3508-3509
- [76] Odds, F.C. and Bernaerts, R.I.A. 1994. CHROMagar Candida, a neë differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species. *J Clin Microbiol*, 32, 1923–9
- [77] Mikulska M, Calandra T, Sanguineti M, et al 2010. The use of mannan and anti mannan antibody in invasive candidiasis: recommendation from the Third European Conference on infections in Leukemia. *Crit Care* 14:R222 doi: 10.1186/cc9365.
- [78] Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ et al. Beta –D-glucanas a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in atients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004: 39:199-205.
- [79] Avni T, Leibovici LPaul M. 2011. PCR diagnosis of invasise candidiasis systematic revieë and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 49:665-670
- [80] Bougnoux ME. MALDI TOF for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *Revue Francophone des Laboratoires* 2013(450):63-69’
- [81] N.R. Stone, R.L. Gorton, K. Barker, P. Ramnarain, C.C. Kibbler. Evaluation of PNA-FISH yeast traffic light for rapid identification of yeast directly from positive blood cultures and assessment of clinical impact. *J Clin Microbiol*, 51 (2013), pp. 1301-1302
- [82] National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Approved standard M44-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Ęayne, PA.
- [83] Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitive document ED ef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative, yeasts. *Clin Microbiol Infect*, 14 (2008), pp. 398-405
- [84] Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr (2006) Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 42:244–251

- [85] H. Rex, M.A. Pfaller, T.J. Walsh, V. Chaturvedi, A. Espinel-Ingroff, M.A. Ghannoum, *et al.* Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev*, 14 (2001), pp. 643-658
- [86] M.J. Matar, L. Ostrosky-Zeichner, V.L. Paetznick, J.R. Rodriguez, E. Chen, J.H. Rex. Correlation between E-test, disk diffusion, and microdilution methods for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*, 47 (2003), pp. 1647-1651
- [87] Mondelli AL, Niéro-Melo L, Bagagli E, Camargo CH, Bruder-Nascimento A, et al. (2012) *Candida* spp.: manual identification (reference method) and automated identification (Vitek system platform). *J Venom Anim Toxins* 18: 335-339.
- [88] N. Halkic, R. Ksontini. Images in clinical medicine. Hepatosplenic candidiasis. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. e4.
- [89] Barry J. Sadegi, Bhargavi K. Patel, Andreë C. Wilbur, Anil Khosla, Ejaz Shamim. Importance of Imaging and Clinical History in Diagnosis and Management. 2009 by the American Institute of Ultrasound in Medicine • *J Ultrasound Med* 2009; 28:507–514.
- [90] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35.
- [91] Kullberg BJ, Sobel JD, Pappas PG et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 366:1435–1442
- [92] Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591
- [93] Pfaller MA, Diekema DI, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselou AV et al. Results from the Artemis Disk Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5 years analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5848-59..
- [94] Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009; 115 (20):4745–4752
- [95] Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 203:507-44.
- [96] Heitman J, Kozel T, Kwon-Chung KJ, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: from Human pathogen to Model Yeast. *American Society of Microbiology* 2011, 1-620.
- [97] Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA et al. Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001; 335:690-9.

- [98] Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. In Mandell; Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005: 2997-3012.
- [99] Goldman DL, Khine H, Abadi J et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics*. 2001; 107:65-6.
- [100] Janine R. Manza and William G. Herz. Serious infections caused by uncommon yeast. In Topley: Microbiology 10th ed, (pg 3603-3612).
- [101] Myers, J.W., Smith, R.J., et al. 1992. Fungemia due to *Malassezia furfur* in patients without the usual risk factors. *Clin Infect Dis*, 14, 620–1.
- [102] Marcon, M.J. and Powell, D.A. 1992. Human infections due to *Malassezia* spp..*Clin Microbiol Rev*, 5, 2, 101–19.
- [103] Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:682–700.
- [104] Haupt, H.M., Merz, W.G., et al. 1983. Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. *J Infect Dis*, 147, 2, 199–203.
- [105] Caira M, Trecarichi EM, Tumbarello M et al. Uncommon yeast infections in hematological patients: from diagnosis to treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:1067–75.
- [106] Malcolm D. Richardson. Aspergillosis: Topley, Microbiology 10th ed, (pg 3666-
- [107] Nucci, M., and K. A. Marr. 2005. Emerging fungal diseases. *Clin. Infect. Dis*. 41:521–526.
- [108] Blitzer, A. and Laëson, W. 1993. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses, Part Otolaryngol Clin North Am, 26, 1007–35.1.
- [109] Kauffman, H.F., van der Heide, S., et al. 1984. The allergenic and antigenic properties of spore extracts of *Aspergillus fumigatus*: a comparative study of spore extracts of mycelium and culture filtrate extracts. *J Allergy Clin Immunol*, 73, 567–73
- [110] Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trend, *Ann Hematol*, 2002, vol. 81 (pg. 233-43).
- [111] Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009; 4(2):279-87.
- [112] Naidich DP, Rom WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest*. 1997; 111(3):612-8.
- [113] Goodley, J.M., Clayton, Y.M. and Hay, R.J. 1994. Environmental sampling for aspergilli during building construction on a hospital site. *J Hosp Infect*, 26, 27–35

- [114] Duthie, R. and Denning, D.W. 1995. Aspergillus fungemia: report of two cases and review. *Clin Infect Dis*, 20, 598–605.
- [115] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(10):1417-27.
- [116] Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:556–69.
- [117] Ibrahim AS, Edwards JE, Filler SG. Zygomycosis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. *Clinical Mycology*. First ed. New York: Oxford University Press; 2003:241-251.
- [118] Rippon JW. Zygomycosis. In: Wonsiewicz M, ed. *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 1998:681-713.
- [119] Clinical Laboratory Standards Institute, Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: approved guideline—second edition, M44A2, Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2009)
- [120] Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts *Clin Microbiol Infect*, 14 (2008), pp. 398-405
- [121] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST) EUCAST technical note on fluconazole *Clin Microbiol Infect*, 14 (2008), pp. 193-195
- [122] Segal E, Elad D Candidiasis. In *Topley and Wilson's Medical Mycology*. Merz G, Hay R (eds). 10th edn. ASM Press. 2005:579-623
- [123] Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751–758.
- [124] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133–163.
- [125] Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34:292–299.
- [126] Chalmers CM, Bal AM. Management of fungal infections in the intensive care unit: a survey of UK practice. *Br J Anaesth*. 2011;106:827–831

- [127] Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008; 106:523–529.
- [128] Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007;50:302–310
- [129] Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008) *Mycoses*.2012;55:73–79.
- [130] Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41(3):645–653.
- [131] Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies the SEIFEM-2004 study.
- [132] Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52(3):197–205.
- [133] Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):561–570
- [134] Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al; ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317–322.
- [135] Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(5):359–366
- [136] Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665–670.
- [137] Diekema, D. J., and M. A. Pfaller. 2004. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 25:624–626.
- [138]. Munoz, P., A. Burillo, and E. Bouza. 2000. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int. J. Antimicrob. Agents* 15:83–90.

- [139]. Ostrosky-Zeichner, L. 2003. Neë approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16:533-537.
- [140] Ostrosky-Zeichner, L. 2004. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23:739-744.
- [141]. Ostrosky-Zeichner, L., and P. G. Pappas. 2006. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 34:857-863.
- [142] Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med.* 1989 Oct;149(10):2349–2353.
- [143] Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp colonization significance in critically ill medical patients: A prospective study. *Intensive Care Med.* 2005;31(3):393–400
- [144] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. AmarCand Study Group Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006) *Crit Care Med.* 2009;37(5):1612–1618
- [145] Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(3):325–331
- [146].Schimpff SC (2004): Infections in cancer patients diagnosis, prevention and treatment, chap 287. In: Mandell GL, Bennetts JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas & Bennett's principles & practice of infectious disease, 6th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, pp; 2666-2675
- [147] Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP and Edmond MB (2003): Current trends in the epidemiology of nosocomial blood stream infections in patients with haematological malignancies and solid neoplasms in hospit
- [148] Invasive Candidiasis Statistics [ëebpage on the Internet] Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012. [Accessed October 24, 2013]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/candidiasis/invasive/statistics.html>. [Google Scholar]
- [149] Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009) *J Clin Microbiol.* 2011;49(1):325–334.
- [150] Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(8):E343–E353.
- [151] Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73 (1):45–48.

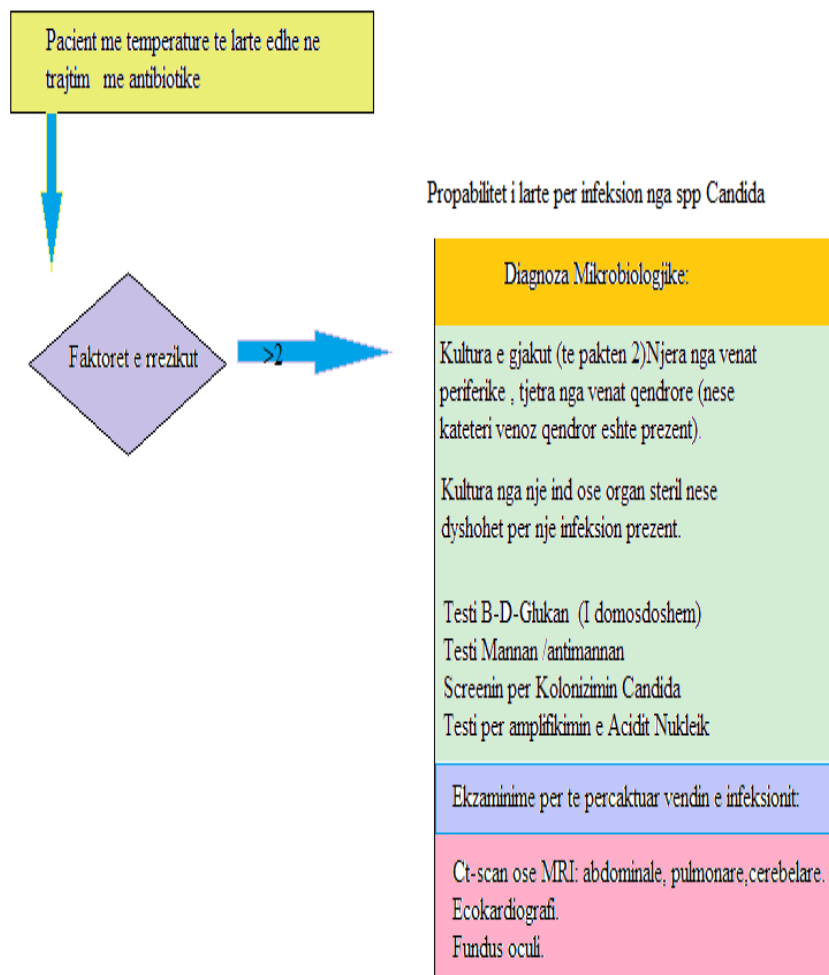
- [152] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 (Suppl 4):5–24
- [153] Michael A Pfaller, Daniel J Diekema, John D Turnidge, Mariana Castanheira, Ronald N Jones Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997–2016 *Infectious Diseases, Volume 6, Issue Supplement_1, March 2019, Pages S79–S94.*
- [154] Guinea .Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. *ClinMicrobiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 6): 5–10
- [155] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *ClinMicrobiol Rev* 2007; 20: 133–163
- [156] Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J ClinMicrobiol* 2005; 43: 5848–5859
- [157]Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca,Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez, Tudela JL, ĩarnock Dĕ, Pahissa A, BarcelonaCandidemia Project Study Group 2005. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J. Clin.Microbiol.* **43**:1829–1835.
- [158] Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004–2007. *BMC Infect Dis.* 2010;10:312.
- [159] Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L, et al. Candiaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;19(4):E218–E221.
- [160] Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsåker T, Gaustad P, Norwegian Yeast Study Group Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):1977–1981.
- [161] Clayton, Y. M., and W. C. Noble. 1966. Observations on the epidemiology of Candida albicans. *J. Clin. Pathol.* 19:76–78.
- [162] Horn, W. A., E. L. Larson, K. J. McGinley, and J. J. Leyden. 1988. Microbial flora on the hands of health care personnel: differences in composition and antibacterial resistance. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 9:189–193.
- [163] Brunetti L, Santoro E, De Caro F, Cavallo P, Boccia G, Capunzo M, et al. Surveillance of nosocomial infections: a preliminary study on hand hygiene compliance of healthcare workers. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2006; 47:64-8.
- [164] Michael A. Pfaller and Larry J. Strausbaugh, David L. Sewell, Rita C. Tjoelker, 5 Teri Heitzman, Tina Webster, Thomas T. Ward, Feb. 1996. Comparison of Three

Methods for Recovery of Yeasts from Hands of Health-Care Workers.p.471–473
Vol. 34, no 2.

- [165] Phelps, M., G. A. J. Ayliffe, and J. R. Babb. 1986. An outbreak of candidiasis in a special care baby unit: the use of a resistogram typing method. *J. Hosp. Infect.* 7:13–20.
- [166] Larson EL. APIC guideline for Handwashing and antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995 23:251-69.
- [167] DePaul B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1831-1821.

ALGORITEM

Algoritëm për Diagnozën e Candidemisë.



ANEKSE

FORMULARI TIP PER PACIENTIN

Shërbimi :

Emer/ Mbiemer: _____

Nr i kartelës: _____

Dt e shtrimit: _____

Dt e daljes: _____

Dg. e shtrimit: _____

Sëmundje të tjera shoqëruese: _____

Dg e daljes: _____

Gjendja shëndetësore në dalje exitus A =shëndoshë B =E rëndë C =

D =Transferim _____

Karakteristikat e pacientit:

Mosha: A = 18 - 35 B = 35 – 55 C > 55

Gjinia: A = Mashkull B = Femër

Ditëqëndrimi (hospitalizimi): A = 3 – 7 B = 7 – 14 C > 14

Faktoret e rezikut:

- Neutropenia për shkak të kimioterapisë: -----
- Terapi me kortizonikë-----
- Kateter venoz qendror-----
- Infeksionet bakteriale-----
- Antibiotikët me spektër të gjërë-----
- Temperaturë edhe nën efektin e antibiotikëve-----
- Prezenca e një infeksioni nga CMV-----
- Transplanti allogjenik-----
- Profilaxi me antimykotik-----
- Trajtimi me imunosupresore-----
- LAM-----
- LLC-----
- Limfomë: HL / NHL-----
- MDC-----
- Diabet-----
- Insuficiencë renale akute / dialize-----
- Insuficiencë respiratore -----
- Karcinomë-----
- Pankreatite-----

- Ushqyerje parenterale-----
- Intubuar-----
- Kateter urinar-----
- Ndërhyrje kirurgjikale / lloji specifiko-----

ANEKSE

Mostrat klinike të ekzaminuara:

- gjak për hemokulture 10 ml (mundësisht 2 hemokultura).

- tampon nga mukoza e gojës
- material nga lëkura
- urina: []A =kateter urinar []B = jo kateter
- sputum ose sekracionet endotrakeale
- fece ose tampon rektal

Rezultatet e ekzaminimit mikrobiologjike:

Rezultatet e ekzaminimit mikroskopik:_____

Rezultatet e kulturave:

- Hemokultura: [] A = pozitiv []B = negativ
Agjenti fungal i izoluar_____
- Ndjeshmeria ndaj Flukonazolit...[] Ndjeshem [] Rezistent
- Urokultura: [] A = pozitiv []B = negativ
Agjenti fungal i izoluar_____
- Kultura orale: [] A = pozitiv []B = negativ

Agjenti fungal i izoluar _____

- Kultura e lëkurës: [] A = pozitiv [] B = negativ
Agjenti fungal i izoluar _____
- Kultura e sputumit: [] A = pozitiv [] B = negativ
Agjenti fungal i izoluar _____
- Kultura e feces: [] A = pozitiv [] B = negativ
Agjenti fungal i izoluar _____

Ekzaminimet imazherike:

- Ro-grafi pulmoni: [] A = pozitiv [] B negativ
Nëse është pozitiv specifiko

- ECHO Abdominale: [] A = normale [] B ndryshime
Nëse ka ndryshime specifiko

- Biopsi : [] A = normale [] B ndryshime
Nëse ka ndryshime specifiko

- CT Scan: [] A = Aplikuar [] B = nuk është Aplikuar

A = normale B ndryshime
Nëse ka ndryshime specifiko _____

• MRI : A = Aplikuar B = nuk është Aplikuar

A = normale B ndryshime
Nëse ka ndryshime specifiko _____

ANEKSE

FORMULAR TIP PER TE PERCAKTUAR SHKALLEN E KOLONIZIMIT ME FUNGE TE DUARVE TE PERSONELIT MJEKESOR

Shërbimi : _____

ID _____

Dt e marrjes _____

Mostra klinike: Lëkura – dora

Nr i larjes së duarve:

Përdorimi i dorezave: Po [] Jo []

Përdorimi i locioneve ose dezifektanteve Po [] Jo [].

Prezenca e dermatiteve dhe ekzemave: Po [] Jo [].

Rezultati i kolonizimit: [] A = pozitiv [] B = negativ

Agjenti fungal i izoluar: _____