



Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

ΑΙΔΟΙΟΚΟΛΠΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΝΘΟΥΛΑ ΦΙΛΙΠΠΙΔΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, 2015

«Το διάβασμα κάνει τον πολυμαθή
η συζήτηση τον ετοιμόλογο
και η συγγραφή τον ακριβολόγο άνθρωπο»

Fracis Bacon (1561-1626)

Αφιερώνεται στην οικογένεια μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Χαρακτηριστικά διδακτορικής διατριβής	11
Βιογραφικό σημείωμα	13
Πρόλογος-Ευχαριστίες	21
Ελληνική Περίληψη	25
Αγγλική Περίληψη (English summary)	29
Συντομογραφίες	33

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γενικά περί μυκήτων	41
Ονοματολογία μυκήτων	46
Μύκητες γένους <i>Candida</i>	46
 <i>Candida albicans</i>	48
Γονιδίωμα <i>Candida albicans</i>	55
Παθογενετικοί μηχανισμοί της <i>C. albicans</i>	56
Παθογονικότητα του μύκητα <i>C. albicans</i>	60
 Αποικισμός και λοιμώξεις από <i>Candida</i>	61
1. Καντιντίαση του δέρματος	61
1α. Καντιντίαση πτυχών-παράτριμμα	61
1β. Παρωνυχία-Ονυχομυκητίαση	62
1γ. Κοκκιωματώδης μορφή	63
1δ. Δερματική καντιντίαση	63
2. Καντιντίαση των βλεννογόνων	64
2α. Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	64
2β. Καντιντίαση γεννητικών οργάνων	66
Α. Αιδοιοκολπίτιδα	66
Β. Βαλανοποσθίτιδα	66
3. Συστηματική καντιντίαση	67
4. Χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση	71

Αποικισμός και αιδοιοκολπική καντιντίαση της εγκύου	72
Κλινικά συμπτώματα	76
Αποικισμός και καντιντίαση νεογνών	77
Συγγενής καντιντίαση	78
Στοματοφαρυγγική καντιντίαση (oral thrush)	79
Συστηματική καντιντίαση	80
Παράγοντες κινδύνου νεογνικής καντιντίας	83
Αποικισμός νεογνών με <i>Candida</i>	85
Αντιμυκητιακή Θεραπεία	87
Θεραπεία αιδοιοκολπικής καντιντίας κατά τη κύηση	96
Σκοπός ερευνητικής μελέτης	97

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικό και μέθοδος	101
Πληθυσμός	101
Συλλογή δειγμάτων	101
Ενημέρωση και συμπλήρωση ερωτηματολογίου	102
Παράμετροι μελέτης	102
Μεθοδολογία	103
Στατιστική ανάλυση	107
Αποτελέσματα	109
Αποικισμός μητέρων	118
Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αποικισμό των μητέρων	122
Αποικισμός νεογνών	126
Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αποικισμό των νεογνών	127
Συσχέτιση μητρικού και νεογνικού αποικισμού	129
Επιδημιολογική τυποποίηση των στελεχών <i>Candida albicans</i> που απομονώθηκαν από τα ζεύγη μητέρων-νεογνών	130
Έλεγχος ευαισθησίας των απομονωθέντων στελεχών ζυμομυκήτων	133

Συζήτηση	139
Συμπεράσματα	159
Βιβλιογραφία	163
Παράρτημα	181
Χρησιμοποιηθέν ερωτηματολόγιο μητέρας-νεογνού	183

**Δημοσιεύσεις που προέκυψαν κατά τη διενέργεια της
διδασκαλικής διατριβής**

Δημοσιεύσεις	193
1. Μελέτη κάθετης μετάδοσης <i>Candida</i> από τις μητέρες στα νεογνά τους κατά τον τοκετό.	195
2. The effect of maternal flora on <i>Candida</i> colonisation in the neonate.	197



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
της Ανθούλας Φιλιππίδη

**ΤΙΤΛΟΣ: Αιδοιοκολπική καντιντίαση της εγκύου και ο ρόλος της
στην επίπτωση της νεογνικής καντιντίας**

Επιβλέπων: Καθηγητής Γεώργιος Σαμώνης

Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Εμμανουήλ Γαλανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικών
Λοιμώξεων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Ιωάννης Τσελέντης, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Μικροβιολογίας, Παρασιτολογίας,
Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Εμμανουήλ Γαλανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικών
Λοιμώξεων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Ιωάννης Τσελέντης, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Μικροβιολογίας, Παρασιτολογίας,
Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Αχιλλέας Γκίκας, Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Χριστίνα Γιαννακοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεογνολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Ιωάννης Γερμανάκης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Καρδιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Διαμαντής Κοφτεριδής, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης



ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΑΝΘΟΥΛΑ ΦΙΛΙΠΠΙΑΗ ΤΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΥ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	31-03-1971
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	ΙΑΤΡΟΣ
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ	Λ. Κνωσσού 174, Ηράκλειο
Τηλέφωνο	2810 212141, 2810360032, 6942846780, fax 2810320050
e-mail	palamidi@otenet.gr
ιστοσελίδα	www.afs-paidi.gr

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Από το 2011	Παιδιατρείο, 1ος όροφος "ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ ΚΝΩΣΣΟΣ" <i>Παιδίατρος</i>
13/04/2006 έως 14/04/2009	Β' Παιδιατρική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, "Βενιζέλειο-Πανάνειο". <i>Ειδικευόμενη Παιδιατρικής.</i> Ολοκλήρωση ειδικότητας <i>Παιδιατρικής.</i> Απονομή του τίτλου της <i>Παιδιατρικής</i> μετά από επιτυχή συμμετοχή σε εξετάσεις.
20/10/2008 έως 21/11/2008	Εξωτερικό Ενδοκρινολογικό Ιατρείο, Μονάδα Ενδοκρινολογίας Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων, "Η Αγία Σοφία". <i>Ειδικευόμενη Παιδιατρικής</i>
15/09/2008 έως 17/10/2008	Παιδονεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων, "Η Αγία Σοφία". <i>Ειδικευόμενη Παιδιατρικής</i>

Μάρτιος 2003 έως Μάρτιος 2006	Εργαστήριο Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, Τομέας Μητέρας Παιδιού, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιου Ηρακλείου Κρήτης. Επιστημονικός συνεργάτης και έναρξη διδακτορικής διατριβής
01/08/2001 έως 31/10/2002	Ορθοπαιδική Κλινική και Τμήμα Αιμοδοσίας, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου Κρήτης. Ειδικευόμενη βοηθός
3/05/2000 έως 31/07/2001	Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου Κρήτης. Έναρξη ειδικότητας. Ειδικευόμενη Παιδιατρικής
11/02/1999 έως 20/02/2000	Περιφερειακό Ιατρείο Μύλων Ν. Αργολίδας. Άσκηση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου Παθολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ναυπλίου. Εφημερίες Υπηρεσία Υγείας και Υγιεινής Ναυπλίου. Ελεγκτής Ιατρός Δημοσίου
11/11/1998 έως 10/02/1999	Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ναυπλίου. Τρίμηνη υποχρεωτική άσκηση
1996 έως 3/09/1998	Φαρμακείο Δυτικού Αερολιμένα Αθηνών. Φαρμακοποιός
09/03/1993 έως 10/06/1993	Μονάδα Ενδοφλεβίων Διαλυμάτων και Φαρμακείο, Φαρμακευτική Υπηρεσία, Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία". Ασκούμενη φαρμακοποιός

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Φεβρουάριος 2000 έως Απρίλιος 2000	Νοσηλευτική Τραυματολογία, Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης (IEK) Αργολίδας Υπουργείο Υγείας. Εκπαιδευτρια
--	---

ΤΙΤΛΟΙ

09/10/2009	Τίτλος ιατρικής ειδικότητας « Παιδιατρικής », μετά από επιτυχή συμμετοχή σε εξετάσεις.
02/09/1998	Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος.
25/04/1994	Άδεια άσκησης φαρμακευτικού επαγγέλματος, μετά από επιτυχή συμμετοχή σε εξετάσεις.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Μάρτιος 2008	Βασική υποστήριξη της ζωής και απινίδωση (BLS) σε βρέφη και παιδιά
Οκτώβριος 2003	Αντιμετώπιση παιδικού τραύματος (A.P.L.S.)
Ιούλιος 2001	"Πληροφορική και Οργάνωση Ιατρικού Γραφείου" (Microsoft PowerPoint, Internet Explorer, Outlook Express) SysteM ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
1993-1998	ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ.
23/07/1998	Πτυχίο Ιατρικής «Λίαν Καλώς»
1993-1994	Εκπαιδευτικό πρόγραμμα, Ινστιτούτο Ερευνών και Εφαρμογών Ομοιοπαθητικής Ιατρικής
1988-1992	ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ.
06/11/1992	Πτυχίο Φαρμακευτικής «Λίαν Καλώς»
1982-1988	2 ^ο Γυμνάσιο και Γενικό Λύκειο Ναυπλίου. Απολυτήριο Γυμνασίου και Λυκείου «Άριστα»

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΓΝΩΣΗ Η/Υ

- *Αγγλικά* «Certificate of Cambridge»
 - *Γαλλικά* «Certificat»
- WORD FOR WINDOWS, POWER POINT.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μάρτιος 2003 έως Μάρτιος 2006	Απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων, καλλιέργειες μεσεγχυματικών και ενδοθηλιακών κυττάρων, ανοσοφαινότυπος, ιστοχημική χρώση (με Giemsa).
-------------------------------	---

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Ιανουάριος 2014 **Filippidi A**, E.Galanakis, S.Maraki, I.Galani, M.Drogari-Apiranthitou, M. Kalmanti, E. Mantadakis, G. Samonis. *Mycoses*. 2014;57(1):43-8.
The effect of maternal flora on *Candida* colonisation in the neonate.
- Ιανουάριος-Φεβρουάριος 2009 **Φιλίππιδη Α**, Σ.Στεφανάκη, Μ.Ανατολιωτάκη, Γ.Βλαχάκη, Χ.Φανουριάκης, Α.Τσιλιμγκάκη. *Παιδιατρική*.2009;72(1):55-59.
Ιδιοπαθής Ενδοκράνια Υπέρταση σε νεαρούς εφήβους με παχυσαρκία.
- Μάιος-Ιούνιος 2006 **Φιλίππιδη Α**, Ι. Γερμανάκης, Μ.Καλμαντή. *Παιδιατρική*.2006;69(3):233-241.
Πλαγιοκεφαλία: Συσχέτιση με τη θέση ύπνου, διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Μάιος 2008 **Filippidi A**, A.Shinaki, E.Stefanaki, S.Stefanaki, T.Tsekoura, A.Tsilimigaki-Christaki. **Urinary tract infections in children: Bacteriology and antibiotic susceptibility patterns in different age group.** 26th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases-ESPID, Graz, Austria, May 13-17, 2008.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Νοέμβριος 2008 **Φιλίππιδη Α**, Α. Σχοινάκη, Ε. Στεφανάκη, Σ. Στεφανάκη, Θ. Τσεκουρά, Α. Τσιλιμγκάκη. **Η διαγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος νεφρών σε βρέφη και νήπια έως 24 μηνών με οξεία εμπύρετη ουρολοίμωξη για τη διάγνωση της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης.** Αναρτημένη Ανακοίνωση: Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 29 Οκτωβρίου-1 Νοεμβρίου 2008, Pilot Beach Resort, Γεωργιούπολη, Χανιά.

Απρίλιος 2006	Δημητρίου Ε, Ε. Λιναρδάκη, Γ. Μαρτιμιανάκη, Α. Φιλιππίδη , Ε. Κουταλά, Μ. Καλμαντή. Ανάπτυξη και χαρακτηρισμός πολυδύναμων μεσεγγυματικών κυττάρων (ΠΜΚ) των οστών (ΜΟ) παιδιών με αιματολογικά νοσήματα. Αναρτημένη Ανακοίνωση: Πανελλήνιο Συνέδριο, Βιοεπιστήμες στον 21 ^ο αιώνα, 13-15 Απριλίου 2006.
Ιούνιος 2003	Δημητρίου Ε, Γ. Μαρτιμιανάκη, Ε. Λιναρδάκη, Χ. Περδικογιάννη*, Ε. Κουταλά, Α. Φιλιππίδη , Μ. Καλμαντή. Απόμόνωση και χαρακτηρισμός μεσεγγυματικών κυττάρων μυελού των οστών παιδιών με καλοήγη αιματολογικά νοσήματα. Ελεύθερη Ανακοίνωση: 43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 13-15 Ιουνίου 2003, Ρόδος.
Ιούνιος 2002	Μουστερής Π, Α. Παϊσίου*, Α. Φιλιππίδη , Α. Τεριζάκη, Ε. Στεφανάκη, Μ. Παπαδήμας, Θ. Βρεκούσης, Π. Καρατσής, Ε. Φραγκιαδάκη. Διερεύνηση και καταγραφή περιστατικών με αναφερόμενο κοιλιακό άλγος στα εξωτερικά παιδιατρικά ιατρεία και στη χειρουργική κλινική του νοσοκομείου Αγ. Νικολάου. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 40ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 21-23 Ιουνίου 2002, Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη.
Ιούνιος 2002	Μουστερής Π, Α. Τεριζάκη*, Ε. Στεφανάκη, Α. Μανιουδάκη Αργυρή, Ε. Χατζάκης, Α.Φιλιππίδη , Α. Παϊσίου, Μ. Καρακωνσταντή, Μ. Παπαδήμας. Συγκριτική και επιδημιολογική μελέτη της φυματοανοτίδρασης Mantoux Ελλήνων και Αλλοδαπών στην ευρύτερη περιοχή Αγίου Νικολάου Λασιθίου. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 40ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 21-23 Ιουνίου 2002, Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη.
Ιούνιος 2002	Μουστερής Π, Ε. Στεφανάκη*, Α. Τεριζάκη, Α. Φιλιππίδη , Α. Παϊσίου, Μ. Παπαδήμας, Α. Μανιουδάκη, Ε. Χατζάκης. Επιδημιολογική μελέτη ουρολοιμώξεων, αντοχή και μέτρια ευαισθησία συχνότερου ουροπαθογόνου. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 40ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 21-23 Ιουνίου 2002, Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη.
Ιούνιος 2002	Νικολαράκη-Μανιουδάκη Α, Μ. Καρακωνσταντή, Π. Μουστερής, Α. Φιλιππίδη , Α. Τεριζάκη, Μ. Παπαδήμας, Α. Παϊσίου, Ε.Στεφανάκη, Ε.Χατζάκης. Εισαγωγές λαρυγγίτιδας-λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας στο νοσοκομείο Αγίου Νικολάου Κρήτης την περίοδο 1992-2001. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 40ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 21-23 Ιουνίου 2002, Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη.
Ιούνιος 2002	Νικολαράκη-Μανιουδάκη Α, Α. Τεριζάκη, Α.Φιλιππίδη , Ε. Στεφανάκη, Π. Μουστερής. Δηλητηριάσεις στα παιδιά ευρύτερης περιοχής του νομού μας. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 21-23 Ιουνίου 2002, Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη.
Ιούνιος 2001	Μουστερής Π, Α.Φιλιππίδη* , Α.Τεριζάκη, Ε.Ματαλλιωτάκης, Μ.Παπαδήμας, Ε.Πιτσούλη. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παιδιών με βρογχίτιδα και βρογχιολίτιδα. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1-3 Ιουνίου 2001, Creta Maris Hotel, Κρήτη.

Ιούνιος 2001

Μουστερής Π, Μ.Παπαδήμας*, Α.Τεριζάκη, Ε.Ματαλλιωτάκης, Α.Φιλιππίδη, Ε.Πιτσούλη. **Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παιδιών με οξεία γαστρεντερίτιδα**. Αναρτημένη Ανακοίνωση: 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1-3 Ιουνίου 2001, Creta Maris Hotel, Κρήτη.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Μάρτιος 2008

Φιλιππίδη Α - Α. Τσιλιμιγκάκη. **Παρουσίαση περιστατικού. Βρέφος με σπασμούς και ηπατομεγαλία**. 18^ο Παγκρήτιο Πανεπιστημιακό Παιδιατρικό Συμπόσιο, 15-16 Μαρτίου 2008, Terra Maris, Κρήτη.

Μάρτιος 2007

Φιλιππίδη Α - Α. Τσιλιμιγκάκη. **Παρουσίαση περιστατικού. Παιδί 13 ετών με διπλωπία και αυχεναλγία**. 17^ο Παγκρήτιο Πανεπιστημιακό Παιδιατρικό Συμπόσιο, 17-18 Μαρτίου 2007, Terra Maris, Κρήτη.

Νοέμβριος 2006

Φιλιππίδη Α, Α. Σχοινάκη, Σ. Στεφανάκη, Μ. Ανατολιωτάκη, Θ. Τσεκουρά, Μ. Σουλτάτος, Α. Τσιλιμιγκάκη. **Διεισδυτικές λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο στα παιδιά μετά την κυκλοφορία του συζευγμένου εμβολίου**. 13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-11 Νοεμβρίου 2006, Candia Maris, Ηράκλειο, Κρήτη.

Ιούνιος 2006

Φιλιππίδη Α, Σ. Μαράκη, Ο. Κούκουρα, Χ. Περδικογιάννη, Χ. Γιαννακοπούλου, Γ. Σαμώνης, Μ. Καλμαντή. **Μελέτη κάθετης μετάδοσης *Candida* από τις μητέρες στα νεογνά τους κατά τον τοκετό**. Ελεύθερη ανακοίνωση: 44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 9-11 Ιουνίου 2006, Ρόδος.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ενασχόληση μου με την Παιδιατρική ήταν όνειρο των παιδικών μου χρόνων που πραγματοποιήθηκε. Ο αστείρευτος κόσμος της παραμένει ακόμη η δική μου Ιθάκη, χαρίζοντάς μου πολύτιμες εμπειρίες σε αυτό το ταξίδι γνώσης με επίκεντρο το παιδί. Στα πλαίσια αυτής της δια βίου μάθησης που προσφέρει η ιατρική επιστήμη, προέκυψε η εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Η παρούσα μελέτη αφορά το μύκητα *Candida*, που απασχολεί την κλινική πράξη αρκετά συχνά, παρά το γεγονός ότι αποτελεί μέρος της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας του ανθρώπινου οργανισμού. Το νεογνό αποικίζεται από το μύκητα, ήδη από τις πρώτες ημέρες της ζωής του, εμφανίζοντας ευρύ φάσμα όσον αφορά την κλινική του εικόνα. Στο ένα άκρο είναι το υγιές νεογνό με ασυμπτωματική φορία, ενώ στον αντίποδα είναι το σοβαρά πάσχον νεογνό με εν τω βάθει καντιντίαση, το οποίο παρουσιάζει αυξημένη πιθανότητα θνητότητας. Η συστηματική νεογνική καντιντίαση, ως διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα, αποτελεί αντικείμενο έρευνας, καθώς χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Το νεογνό αποκτά το μύκητα είτε από το περιβάλλον με οριζόντια μετάδοση, είτε από τη μητέρα του με κάθετη μετάδοση. Ο αποικισμός του νεογνού με *Candida* από τη μητέρα του, αν και είναι ευρέως αποδεκτός, εντούτοις παραμένει χωρίς απτή απόδειξη. Η μελέτη και η απόδειξη της κάθετης μετάδοσης με νεότερες και ακριβέστερες μοριακές τεχνικές αποτέλεσε το κίνητρο για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας.

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να εκφράσω πρωτίστως τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, κ. Γεώργιο Σαμώνη για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη διατριβή, αλλά και για τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγησή του καθόλη τη διάρκεια αυτής, ως επιβλέπων. Ευχαριστίες επίσης, θα ήθελα να απευθύνω και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής-Παιδιατρικών Λοιμώξεων, κ. Εμμανουήλ Γαλανάκη για την πολύτιμη βοήθεια του και ιδιαίτερα για την καθοριστική συμβολή του στην επεξεργασία και δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Θα ήθελα να ευχαριστήσω, επίσης, τον Ομότιμο Καθηγητή Κλινικής Μικροβιολογίας,

Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής κ. Ιωάννη Τσελέντη για τη συμβολή του ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Παρομοίως, ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για τη γόνιμη κριτική τους και για τις υποδείξεις τους και συγκεκριμένα τον Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας κ.Αχιλλέα Γκίκα, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεογνολογίας κα Χριστίνα Γιαννακοπούλου, τον Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Γερμανάκη και τον Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας κ. Διαμαντή Κοφτερίδη.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στη Βιοπαθολόγο και Διευθύντρια ΕΣΥ του Μικροβιολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, κα Σοφία Μαράκη για την πολύτιμη βοήθεια της στο Μικροβιολογικό μέρος της έρευνας, καθώς επίσης και την κα Ειρήνη Γαλάνη, Βιολόγο, επιστημονικό συνεργάτη της Δ΄ Παθολογικής κλινικής, του Π.Γ.Ν. "Αττικόν" για την πολύτιμη συμβολή της, όσον αφορά τις μοριακές τεχνικές της μελέτης.

Επίσης, ευχαριστώ για τις χρήσιμες υποδείξεις τους στη συγγραφή των δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων της έρευνας, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου της Θράκης κ.Ελπιδοφόρο Μανταδάκη, τη Λέκτορα Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου της Κρήτης κα Χρυσούλα Περδικογιάννη, καθώς και τη Βιολόγο, επιστημονικό συνεργάτη της Δ΄ Παθολογικής κλινικής, του Π.Γ.Ν. "Αττικόν", κα Μ. Δρογκάρη-Απειρανθίτου.

Ευχαριστίες απευθύνω στην Καθηγήτρια Ογκολογίας-Αιματολογίας Παίδων, κα Μαρία Παπαχαντζή-Καλμαντή, για την ευκαιρία έναρξης της διδακτορικής διατριβής, καθώς και για τη δυνατότητα να συμμετάσχω ενεργά στις δραστηριότητες του Εργαστηρίου Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, στον Τομέα Μητέρας Παιδιού, στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ηρακλείου Κρήτης. Ευχαριστώ για την εποικοδομητική συνεργασία τους στα πρώτα βήματα της μεταπτυχιακής μου πορείας, στο Εργαστήριο Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, την Επίκουρη Καθηγήτρια του Εργαστηρίου Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης κα Ελένη Δημητρίου, τη Λέκτορα Παιδιατρικής Πανεπιστημίου

Κρήτης κα Χρυσούλα Περδικογιάννη, τη Μοριακή Βιολόγο κα Εμμανουέλλα Λιναρδάκη, τη Βιολόγο κα Γεωργία Μαρτιμιανάκη, την Αιματολόγο κα Μαρία Καπαρού και την Παιδιάτρο κα Αριάννα Σπανάκη, με την οποία και συνυπήρξαμε κατά τη διάρκεια της ειδικότητας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα δημόσια μαιευτήρια, καθώς και τις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών της πόλης Ηρακλείου για την ευγενική φιλοξενία τους και ιδιαίτερα τους συναδέλφους ιατρούς-μαιευτήρες των μαιευτικών κλινικών, όπως τη κα Ουρανία Κούκουρα καθώς και τη κα Μαρία Παπαδάκη, που συνέδραμαν στην ανεύρεση επίτοκων κατά τα αρχικά στάδια της μελέτης. Κυρίως, όμως οφείλω ευγνωμοσύνη στις μητέρες και τα βρέφη που συμμετείχαν στην έρευνα, σε ένα τόσο επίπονο και αγωνιώδες χρονικό διάστημα της ζωής τους, όπως είναι οι ώρες πριν και μετά τον τοκετό.

Δράττομαι της ευκαιρίας να εκφράσω, υπό μορφή γραπτού λόγου, την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου για την υποστήριξη της όλα αυτά τα χρόνια. Ιδιαίτερα ευγνωμονώ τους γονείς μου, Νίκο και Ασπασία Φιλιππίδη, για την αξία του ήθους που μου εμφύσησαν και τον αδελφό μου, Θοδωρή Φιλιππίδη, για την αμέριστη κατανόηση που μοιραζόμαστε. Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς το σύζυγό μου και συνοδοιπόρο, Γιώργο Σπανάκη, για την πολύτιμη συμπαράσταση του, την υπομονή του και την εμπύχωση του στις δύσκολες στιγμές της διαδρομής.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η καντιντίαση αποτελεί λοίμωξη από μύκητες που ανήκουν στο γένος *Candida*. Το είδος που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα και λοιμογονικότητα είναι η *C.albicans* και ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις νεογνικής καντιντίας, σε ποσοστό 40-80%. Ο αποικισμός των νεογνών από τον μύκητα *Candida* γίνεται είτε με κάθετη μετάδοση, κατά τη δίοδο του νεογνού από τον κόλπο της μητέρας την ώρα του τοκετού, είτε με οριζόντια μετάδοση με διασπορά από το ενδονοσοκομειακό περιβάλλον. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει αυξημένο ποσοστό αποικισμού του κόλπου των εγκύων με *Candida*. Τα αποικισμένα νεογνά είναι ασυμπτωματικά. Ωστόσο, ο αποικισμός μπορεί να οδηγήσει σε καντιντίαση σε περίπτωση διαταραγμένης ισορροπίας της μικροβιακής χλωρίδας του ξενιστή, είτε ανωριμότητας της ανοσίας του νεογνού. Συνήθως παρατηρούνται εντοπισμένες λοιμώξεις, είτε στην περιγεννητική περιοχή του νεογνού προκαλώντας παράτριμμα, είτε στο βλεννογόνο του στόματος προκαλώντας στοματοφαρυγγική καντιντίαση (oral thrush). Σπανιότερα, η *Candida* μπορεί να προκαλέσει καντινταιμία, μέσω αιματογενούς διασποράς και εν τω βάθει καντιντίαση, προσβάλλοντας ζωτικά όργανα, όπως η καρδιά, το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι νεφροί, το ήπαρ, οι οφθαλμοί και άλλα. Σε ορισμένα νεογνά παρουσιάζεται η συγγενής καντιντίαση. Η συστηματική καντιντίαση είναι σοβαρή κατάσταση με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Η συστηματική μυκητίαση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα ιδιαίτερα για τα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), εμφανίζοντας υψηλό ποσοστό θνητότητας (25-35%). Υπολογίζεται ότι περίπου 15% αυτών των νεογνών αποικίζονται από τις μητέρες τους, ενώ τα υπόλοιπα (85%) αποκτούν το μύκητα από το περιβάλλον της MENN που νοσηλεύονται. Ωστόσο, ενώ υπάρχει εδραιωμένη η πεποίθηση ότι η κάθετη μετάδοση παίζει σημαντικό ρόλο στον αποικισμό του νεογνού με *Candida*, εντούτοις υπάρχουν ελλιπείς μελέτες που το αποδεικνύουν.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση του ποσοστού αποικισμού νεογνών με *Candida* με ή χωρίς συμπτώματα νεογνικής καντιντίας και η συσχέτιση του με την παρουσία *Candida* στον κόλπο των μητέρων τους, οι οποίες έχουν ή όχι κλινικά συμπτώματα αιδοιοκολπικής καντιντίας.

Υλικό: Πραγματοποιήθηκε, τυχαιοποιημένα, η συλλογή δειγμάτων από 347 επίτοκες γυναίκες και από τα νεογνά τους, που γεννήθηκαν στην Μαιευτική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και του Βενιζέλειου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, κατά τη χρονική περίοδο από το Φεβρουάριο του 2005 έως και τον Απρίλιο του 2009. Έγινε λήψη κολπικών επιχρισμάτων από τις επίτοκες, οι οποίες αναμένονταν να γεννήσουν φυσιολογικά, εντός 48 ωρών πριν από τον τοκετό. Όσες από αυτές γέννησαν τελικά με καισαρική τομή, παρέμειναν στη μελέτη. Στη συνέχεια, ελήφθησαν επιχρίσματα από το στοματικό βλεννογόνο και την περιπρωκτική περιοχή από τα νεογνά αυτών των μητέρων, εντός 72 ωρών από τη γέννησή τους. Ταυτόχρονα καταγράφηκαν τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία, τα οποία αφορούσαν τόσο τις μητέρες, όσο και τα νεογνά τους.

Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκε βαμβακοφόρος στυλεός για τη συλλογή των δειγμάτων. Τα επιχρίσματα μητέρων και νεογνών καλλιεργήθηκαν σε θρεπτικό υλικό Sabouraud dextrose agar (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA). Μετά από επώαση 72 ωρών στους 36° Κελσίου, σε αερόβιες συνθήκες, έγινε η ανάγνωση του τρυβλίου για ύπαρξη μυκήτων, με δυνατότητα ημιποσοτικής ανάλυσης. Ακολούθησε ταυτοποίηση του μύκητα σε επίπεδο είδους με το σύστημα API 20CAUX (BioMérieux, Marcy L' Etoile, France). Επίσης, προσδιορίστηκε η ευαισθησία του μύκητα στα εξής αντιμυκητιακά φάρμακα: αμφοτερικίνη B, 5-φλουοροκυτοσίνη, φλουконаζόλη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, με τη μέθοδο E-test, με βάση τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας (BioMérieux). Επιπλέον, όσον αφορά τα στελέχη *Candida* τα οποία απομονώθηκαν από τα ζεύγη αποικισμένων μητέρων-νεογνών προσδιορίστηκε η ευαισθησία τους έναντι των εχινοκανδινών: κασποφουγκίνη, ανιδουλαφουγκίνη και μिकाφουγκίνη. Στη συνέχεια έγινε επιδημιολογική τυποποίηση των στελεχών *Candida albicans* που απομονώθηκαν από τα ζεύγη μητέρων-νεογνών, με τη μέθοδο pulsed-field gel electrophoresis (PFGE).

Αποτελέσματα: Συνολικά, 82 μητέρες και 16 νεογνά βρέθηκαν αποικισμένα με *Candida*. Το πιο συχνό είδος στις επίτοκες ήταν η *C.albicans* (n=68) και δεύτερο είδος κατά σειρά ήταν η *C.glabrata* (n=11). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά το ποσοστό αποικισμού ή την υπεροχή του είδους *C.albicans*,

μεταξύ των μητέρων που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό και εκείνων που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Κατά τη διάρκεια της κύησης, κλινική εικόνα αιδοιοκολπικής καντιντίασης εμφάνιζαν οι αποικισμένες επίτοκες σε ποσοστό 26,8% (22/82), για την οποία έλαβαν αντιμυκητιακή αγωγή σε μικρότερο ποσοστό 17% (14/82). Το μοναδικό είδος που απομονώθηκε από τα νεογνά, κυρίως από την περιοχή του πρωκτού (87,5%), ήταν η *C.albicans*. Όλα τα αποικισμένα νεογνά γεννήθηκαν από αποικισμένες μητέρες. Το μεγαλύτερο μέρος των αποικισμένων νεογνών προήλθε από μητέρες αποικισμένες με *C.albicans*, η οποία εμφάνιζε μεγάλη συγκέντρωση στις καλλιέργειες των μητρικών δειγμάτων. Σε κάθε ζεύγος μητέρας-νεογνού βρέθηκε το ίδιο είδος *Candida* (*C.albicans*), το οποίο είχε την ίδια ευαισθησία στα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Όλα τα στελέχη *C.albicans* ήταν ευαίσθητα στην αμφοτερικίνη Β και τις εχινοκανδίνες. Η μοριακή τυποποίηση έδειξε ότι για κάθε ζεύγος μητέρας-παιδιού το στέλεχος της μητέρας ήταν πανομοιότυπο με το στέλεχος του νεογνού. Τα 16 μητρικά στελέχη *Candida* ήταν διαφορετικά μεταξύ τους. Μόνο ένα νεογνό εκδήλωσε στοματοφαρυγγική καντιντίαση σε ηλικία 10 ημερών, ενώ κανένα δεν εμφάνισε συστηματική καντιντίαση.

Συμπεράσματα: Το ποσοστό εγκύων με θετικό κολπικό επίχρισμα για *Candida* σε αυτή την μελέτη είναι 23,6% και συμφωνεί με το αυξημένο ποσοστό αποικισμού του κόλπου των γυναικών από τον μύκητα κατά την περίοδο της κύησης, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Το συχνότερο είδος (82%) που απομονώθηκε ήταν *C.albicans*, όπως αναμενόταν. Η συνουσία, το κάπνισμα και η αιδοιοκολπική καντιντίαση κατά τη διάρκεια της κύησης βρέθηκε ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό του κόλπου των εγκύων με *Candida*. Σχεδόν όλα τα νεογνά που ήταν αποικισμένα με *C.albicans* γεννήθηκαν κυρίως με φυσιολογικό τοκετό (15/16) από μητέρες που είχαν ήδη αποικιστεί με τον μύκητα, αναδεικνύοντας το φυσιολογικό τοκετό ως περιγεννητικό παράγοντα κινδύνου για τον αποικισμό των νεογνών, η σημαντικότητα του οποίου δεν αποδείχθηκε με στατιστική ανάλυση, λόγω μικρού αριθμού δειγμάτων. Σε κάθε ζεύγος μητέρας-παιδιού το στέλεχος της μητέρας ήταν πανομοιότυπο με το στέλεχος του νεογνού (*C.albicans*). Διαπιστώθηκε ότι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για τον αποικισμό νεογνών με *Candida* ήταν ο αποικισμός των μητέρων τους. Όλα τα νεογνά τα οποία δεν ήταν αποικισμένα γεννήθηκαν από

μητέρες που επίσης δεν ήταν αποικισμένες με τον μύκητα. Επίσης, επιβεβαιώθηκε η ευαισθησία του μύκητα *C.albicans*, *in vitro*, έναντι της αμφοτερικίνης Β και των εχινοκανδινών. Περιορισμός της μελέτης ήταν ότι δε διερευνήθηκε η οριζόντια μετάδοση του μύκητα στα νεογνά από άλλες πηγές. Επίσης δεν αναζητήθηκε η εξέλιξη του αποικισμού των νεογνών τις επόμενες ημέρες της ζωής, εκτός από την περίπτωση εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων καντιντίασης. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα της μελέτης συνιστούν ισχυρή ένδειξη ότι ο πρώιμος αποικισμός των υγιών, τελειόμηνων νεογνών με *Candida*, κατά τις πρώτες ώρες της ζωής οφείλεται σε κάθετη μετάδοση, κυρίως, κατά τη διάρκεια του τοκετού από τις μητέρες τους. Καθώς ο αποικισμός του νεογνού θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη νεογνικής καντιντίασης, κρίνεται απαραίτητη η εντόπιση των εγκύων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, που έχουν αποικιστεί με *Candida*, προκειμένου να αντιμετωπιστούν έγκαιρα κατά τη διάρκεια της κύησης και να αποφευχθεί η κάθετη μετάδοση στο νεογνό.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ENGLISH SUMMARY)

Introduction: Candidiasis refers to infection with fungi of the genus *Candida*. The most common and more virulent is *C. albicans*, responsible for 40-80% of neonatal candidiasis cases. Neonatal *Candida* colonization may happen, as neonates acquire *Candida* species vertically through the vagina during labour, or horizontally from the hospital environment. There is an increased rate of vaginal *Candida* colonisation of pregnant women during pregnancy. Colonized neonates are asymptomatic. However, colonisation could be the first step on the development of candidiasis, in case of imbalance on host's bacterial flora or immature immune status of the neonate. Usually, candidiasis present as localized mucocutaneous candidiasis, either on neonate's genital area as diaper rash, or on neonate's oral mucosa as oral thrush. Rarely, *Candida* may cause candidemia and invasive candidiasis, invading vital organs, as heart, central nervous system, kidneys, liver, eyes and others. Congenital candidiasis may affect some neonates. Invasive (systemic) candidiasis is a serious condition associated with high morbidity and mortality. Invasive candidiasis is a major problem, especially for premature and low birth weight neonates, admitted to the neonatal intensive care unit (NICU), and causing high mortality (25 to 35%). It is estimated that 15% of these neonates are colonised from their mother, where as the rest of them (85%) are acquiring the fungus from the environment of the NICU, during their nursery. Despite the fact, that it is common belief the major role of vertical transmission on neonatal *Candida* colonization, there is a deficit on verification.

Objective: The objective of the present study is to explore the percentage of neonatal *Candida* colonisation, with or without symptoms of neonatal candidiasis and its correlation with the vaginal *Candida* colonization of their mothers, with or without symptoms of vulvovaginal candidiasis.

Material: The collection of the samples was made at random order, from 347 pregnant women and their neonates, who were born at Obstetrics Department of the University General Hospital and Venizeleion General Hospital in Heraklion, Crete, during the period February 2005 until April 2009. Vaginal samples were collected from pregnant women, within 48 hours before delivery, who at the time of sampling

were expected to give birth by vaginal route. Pregnant women who finally gave birth by caesarean section were still included in the study. Neonatal samples were obtained from oral and rectal mucosa, within 72 hours after delivery. Concurrently, demographic and clinical data, involving mothers and neonates, were reported.

Methods: A sterile fibre-tipped swab was used to collect the samples. The mother's and neonate's specimens were inoculated onto Sabouraud dextrose agar plates (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA), and incubated for 72 hours at 36°C under aerobic conditions. Results were categorized semi-quantitatively. Yeast isolates were identified to species level using the API 20CAUX system (BioMérieux, Marcy, L'Etoile, France). Antifungal susceptibility testing against amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, was performed by the E-test as recommended by the manufacturer (BioMérieux). Furthermore, antifungal susceptibility testing against echinocandins: caspofungin, anidulafungin and micafungin, was performed only for the *Candida* strains isolated from mother-neonate pairs. Genetic relatedness of *C.albicans* isolates from mother-infant pairs was investigated by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) method.

Results: Overall, 82 mothers and 16 neonates were colonized by *Candida* species. Among pregnant women, the predominant species was *C. albicans* (n=68) followed by *C.glabrata*(n=11). No significant differences were observed regarding colonization rates or *C.albicans* predominance among mothers in the vaginal delivery or caesarean section groups. During pregnancy, 26.8% (22/82) colonized pregnant women experienced vulvovaginal candidiasis, while only 17% (14/82) referred antifungal therapy. Among neonates the only species isolated was *C.albicans*, mostly from rectal mucosa (87.5%). All colonized neonates were born to colonized mothers. Most of the colonized neonates were born to mothers colonized by *C.albicans*, which developed significant amount of *Candida* on culture of vaginal samples. In every pair mother-neonate, was isolated the same *Candida* species (*C.albicans*), having the same antifungal susceptibility. All *C.albicans* isolates were susceptible to amphotericin B and the echinocandins. *Candida* genotyping revealed identical strains in all investigated neonate-mother pairs. All of the 16 mother's strains were different

between them. Only one neonate developed oral thrush, on the 10th day of life, while no neonate had invasive candidiasis.

Conclusions: Vaginal *Candida* colonization of pregnant women was 23.6%, in accordance with increased reported rates, during pregnancy, compared to general population. The most common species was *C.albicans* (82%). Our study showed that sexual intercourse, tobacco use and vulvovaginal candidiasis during pregnancy are risk factors for maternal vaginal *Candida* colonization. Almost all colonized neonates were born by vaginal delivery (15/16) from colonized mothers, indicating vaginal delivery as perinatal risk factor for infant colonization. The significance of vaginal delivery was not proven, as statistical analysis was limited by small number of samples. In every mother-neonate pair was identified identical pulsotype of *C.albicans* between mother and neonate. It was found that the single factor that contributed to infant's colonization was the colonization of the mother. All of the non colonized neonates were born from non colonized mothers. Also, it was confirmed the susceptibility of *C.albicans*, *in vitro*, against amphotericin B and echinocandins. Limitations of this study included the absence of investigating the horizontal transmission of the yeast from other sources. Furthermore, it was not explored the full process of neonatal colonization on the next days of neonatal life, unless there was a case of candidiasis with clinical symptoms. Nevertheless, our findings strongly suggest that early neonatal colonization of healthy, full term neonates by *C.albicans*, occurs through vertical transmission during or immediately after birth. Based on the fact that neonatal colonization is considered risk factor for neonatal candidiasis, a screening control should be performed for detection of the vaginal *Candida* colonization of pregnant women in high risk for preterm labour, in order to eliminate it early, during pregnancy and to avoid the vertical transmission of the yeast to the neonate.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Διεθνείς Συντομογραφίες

Σύντμηση	Διεθνής όρος	Ελληνικός όρος
ABCD	Amphotericin B Colloidal Dispersion	Κολλοειδές διάλυμα Αμφοτερικίνης
ABLC	Amphotericin B lipid complex (Abelcet)	Λιπιδιακή Αμφοτερικίνη Β
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας
ALS (1-9)	(Agglutinin-Like Sequence) adhesins 1-9	Πρωτεΐνες προσκόλλησης ομοιάζουσες με συγκολλητίνη 1-9
AMB	Amphotericin B	Αμφοτερικίνη Β
API20 CAUX system	Yeast Identification System	Σύστημα ταυτοποίησης μύκητα
BssHII	Bacillus stearothermophilus H3	Βάκιλλος stearothermophilus H3
CD4	Cluster of Differentiation 4	Τάξη Διαφοροποίησης 4
Cek1	<i>Candida</i> extracellular signal-regulated kinase-like 1	Κινάση <i>Candida</i> , ρυθμιζόμενη από εξωκυττάρια ερεθίσματα
CI	Confidence Interval	Διάστημα εμπιστοσύνης
cm	centimeter	εκατοστό
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	Ινστιτούτο κλινικών και εργαστηριακών προτύπων
CR3	Complement Receptor 3	Υποδοχέας συμπληρώματος 3
CWP	Cell Wall Proteins	Πρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος
D-AmB	Deoxycholate Amphotericin B	Δεοξυχολική Αμφοτερικίνη Β
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ
ELBW	Extremely Low Birth Weight	Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με ΒΓ<1000γρ
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ)
gr	gram	γραμμάριο (γρ)

H₂	Histamine receptors 2	Υποδοχείς ισταμίνης 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας
Hog1	High osmolarity glycerol response	Υψηλής ωσμωτικότητας απάντηση στην γλυκερόλη 1
Hsps	Heat shock proteins (Hsp104, Hsp90, Hsp78, Hsp60 και 2 Hsp70)	Πρωτεΐνες θερμικού σοκ
Hwp1	Hyphal wall protein 1 (<i>C.albicans</i>)	Πρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας των υφών (<i>C.albicans</i>)
IgA	Immunoglobulin A	Ανοσοσφαιρίνη Α
INT-1 adhesin gene	Intergrin like protein adhesin gene	Γονίδιο για την πρωτεΐνη προσκόλλησης ομοιάζουσα με ιντεργκρίνη
iv	intravenous	Ενδοφλέβια
IVF	<i>In Vitro</i> Fertilization	Εξωσωματική Γονιμοποίηση
IU	International Unit	Διεθνής Μονάδα
GPI-CWPs	Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-dependent cell wall proteins (CWPs)	Γλυκοζυλφωσφατιδυλινωσιτόλη-εξαρτώμενες πρωτεΐνες κυτταρικού τοιχώματος
kg	kilogram	χιλιόγραμμα
L-AmB	Liposomal Amphotericin B (Ambisome)	Λιποσωματική Αμφοτερικίνη Β
LIP1-10	Lipases 1-10	Λιπάσες 1-10
MAP	Mitogen-Activated Protein (<i>C.albicans</i>)	Πρωτεΐνη που επάγει τη μίτωση
Mck1	MAP kinase <i>C.albicans</i>	MAP κινάση <i>C. albicans</i>
MIC	Minimal Inhibitory Concentration	Ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση
mg	milligram	χιλιοστογραμμάριο
mg/kg/day	milligram/kilogram/day	χιλιοστογραμμάριο/κιλό/ημέρα
mg/m²/day	milligram/square meter/day	χιλιοστογραμμάριο/τετραγωνικό μέτρο/ημέρα
ml	milliliter	χιλιοστόλιτρο
mm³	cubic millimetre	κυβικό χιλιοστό
µg	microgram	μικρογραμμάριο
nm	nanometer (=10 ⁻⁹ m)	νανόμετρο (=10 ⁻⁹ m)

non-GPI proteins	non-Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-dependent cell wall proteins (CWPs)	Μη γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη-εξαρτώμενες πρωτεΐνες κυτταρικού τοιχώματος
NICU	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών	Neonatal Intensive Care Unit
per os	oral administration	Χορήγηση από το στόμα
PFGE	Pulsed-Field Gel Electrophoresis	Ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο
PHR1	pH-regulated protein 1	Πρωτεΐνη 1 που εκφράζεται ανάλογα με το pH
PHR2	pH-regulated protein 2	Πρωτεΐνη 2 που εκφράζεται ανάλογα με το pH
Pir	Proteins with internal repeats	Πρωτεΐνες με εσωτερικές επαναλήψεις
Pra1	pH-regulated antigen 1	Αντιγόνο 1 ρυθμιζόμενο από το pH
RR	Risk Ratio	Σχετικός Κίνδυνος
Saps (Sap1-10)	Secreted aspartic proteases (<i>C.albicans</i>)	Ασπαρτικές πρωτεάσες που απεκκρίνονται από <i>C.albicans</i>
sHsps	small Heat shock proteins (Hsp31, Hsp30, Hsp21, Hsp10 και 2 Hsp12)	Μικρού μοριακού βάρους Πρωτεΐνες θερμικού σοκ
VLBW	Very Low Birth Weight	Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με ΒΓ<1500γρ
WBC	White Blood Cells	Λευκά αιμοσφαίρια
5-FC	5-fluorocytosine	5-φλουκυτοσίνη
5-FU	5-fluoracil	5-φλουορακίλη

Ελληνικές συντομογραφίες

Σύντμηση	Ελληνικός όρος
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΚΤ	Καισαρική Τομή
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΕΝΝ	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΦΤ	Φυσιολογικός Τοκετός

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γενικά περί μυκήτων

Στη φύση υπάρχουν 8,7 εκατομμύρια ευκαρυωτικά είδη, από τα οποία το 7% ανήκει στους μύκητες (611.000 είδη μυκήτων), πολλοί από τους οποίους είναι ωφέλιμοι για τον άνθρωπο (1). Μύκητες έχουν περιγραφεί στο φυτικό και στο ζωικό βασίλειο. Ανάλογα με τον τόπο διαβίωσης τους περιγράφονται ως: μύκητες της ατμόσφαιρας, του νερού (γλυκού και θαλασσινού), των ανώτερων ζώων (άνθρωπος, ζώα, έντομα), των φυτών (επί ή εντός των φυτών και επί των σπόρων) και γήινοι μύκητες (εδάφους, σήψης, κοπριάς, ριζών) (2).



Εικόνα 1. Μύκητες δέντρων

Έχουν μεγάλη χρησιμότητα, αφού αποτελούν πηγή τροφίμων (βρώσιμα μανιτάρια), συμμετέχουν στην παραγωγή τροφίμων ή ποτών (ψωμί, τυρί, αλκοόλ, σόγια σως), στην παραγωγή αντιβιοτικών (πενικιλίνη, κυκλοσπορίνη), καθώς και διατροφικών συμπληρωμάτων (βιταμίνη C, συμπαράγοντες). Αποτελούν οργανικά

μοντέλα σε ποικίλες βιολογικές και γενετικές έρευνες, ενώ χρησιμοποιούνται στη τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA για την παραγωγή εμβολίων (π.χ. *Saccharomyces cerevisiae* στην παραγωγή εμβολίου έναντι ηπατίτιδας Β). Επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποικοδόμηση και ανακύκλωση της οργανικής ύλης. Ωστόσο, αρκετές είναι οι επιβλαβείς δράσεις τους, καθώς προκαλούν αποσύνθεση των τροφίμων, καταστροφή υλικών (ξύλο, χαρτί, ύφασμα) και κυρίως ευθύνονται για ασθένειες στα φυτά και στα ζώα με αποτέλεσμα την καταστροφή στις γεωργικές και ζωικές καλλιέργειες. Επίσης, υπάρχουν αρκετοί μύκητες τοξινογόνοι, οι οποίοι με τις τοξίνες που παράγουν (π.χ. αφλατοξίνη) προκαλούν νόσο στα ζώα αλλά και στον άνθρωπο. Ειδικότερα για νόσο στον άνθρωπο ευθύνονται λίγες εκατοντάδες μυκήτων (600), ενώ ακόμη λιγότεροι (δεκάδες μυκήτων) προκαλούν το 90% αυτών των λοιμώξεων (1). Οι μύκητες προκαλούν επιφανειακές λοιμώξεις του δέρματος (π.χ. δερματοφυτίαση από τα δερματόφυτα, ποικιλόχρους πιτυρίαση από *Malassezia spp*), υποδόριες και σοβαρές εν τω βάθει λοιμώξεις (σποροτρίχωση από *Sporothrix schenckii*), καθώς και απειλητικές για τη ζωή συστηματικές λοιμώξεις (*Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*) (1). Οι συστηματικές λοιμώξεις είναι είτε ενδημικές (βλαστομύκωση, ιστοπλάσμωση), είτε ευκαιριακές (ασπεργίλλωση, συστηματική καντιντίαση). Οι ενδημικές μυκητιάσεις εμφανίζουν συγκεκριμένη γεωγραφική κατανομή και παρατηρούνται ανεξάρτητα από την ανοσοεπάρκεια του ατόμου, σε αντίθεση με τις ευκαιριακές μυκητιάσεις, που συνήθως παρατηρούνται σε άτομα με ανοσοκαταστολή ή ανεπάρκεια μηχανισμών άμυνας. Τέλος, οι μύκητες αποτελούν αίτιο αρκετών αλλεργικών παθήσεων στον άνθρωπο.



Εικόνα 2. Μύκητας υψινοφόρος από τα πιο όμορφα αλλά επικίνδυνα μανιτάρια

Οι μύκητες είναι ευκαρυωτικοί, μη φωτοσυνθετικοί οργανισμοί, που ανήκουν στο Βασίλειο των Μυκήτων. Τα κύτταρα τους αποτελούνται από κυτταρόπλασμα, μιτοχόνδρια, ενδοπλασματικό δίκτυο, ριβοσώματα, σωμάτια Golgi, μικροκυστίδια, σωμάτια Woronin και πυρήνα. Η κυτταροπλασματική μεμβράνη περιβάλλει το κυτταρόπλασμα, περιέχει φωσφολιπίδια και μεγάλη ποσότητα στερολών, με επικρατέστερη την εργοστερόλη, σε αντίθεση με των ζώων όπου επικρατεί η χοληστερόλη και των φυτών, η φυτοστερόλη. Το κυτταρικό τοίχωμα περιβάλλει την κυτταροπλασματική μεμβράνη. Αποτελείται από πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, λιπίδια και ανόργανα άλατα. Προσδίδει στο κύτταρο ανθεκτικότητα και το προστατεύει από οσμωτική λύση. Ορισμένοι μύκητες (π.χ. *Cryptococcus neoformans*) διαθέτουν και έλυτρο, το οποίο έχει πολυσακχαριδική σύσταση και προσφέρει προστασία στους μύκητες από τη φαγοκυττάρωση. Οι μύκητες είναι αερόβιοι μικροοργανισμοί, οι οποίοι αποκτούν τα απαραίτητα διατροφικά συστατικά τους από τη διάσπαση των οργανικών ενώσεων του υποστρώματος, είτε ως σαπροφυτικοί οργανισμοί από την αποσύνθεση της οργανικής ύλης, είτε ως παρασιτικοί από τα έμβια όντα.

Χωρίζονται σε κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο πολλαπλασιασμού και με τη μορφολογία τους. Οι μύκητες αναπαράγονται σχηματίζοντας σπόρια. Η παραγωγή τους επιτυγχάνεται είτε με μίτωση (ασεξουαλικός/μονογονικός, ατελής, ανάμορφος τρόπος αναπαραγωγής), είτε με μείωση (σεξουαλικός, αμφιγονικός, τελειόμορφος τρόπος αναπαραγωγής) (2). Η δυνατότητα αναπαραγωγής των μυκήτων μονογονικά ή αμφιγονικά, αναλόγως των συνθηκών του περιβάλλοντος, τους προσδίδει ιδιαίτερη ποικιλομορφία, αλλά και ανθεκτικότητα. Αποτελούν επιτυχημένους σαπροφυτικούς και παρασιτικούς μικροοργανισμούς που προσαρμόζονται κατά περίπτωση.

Συγκεκριμένα οι μύκητες με βάση τον τρόπο πολλαπλασιασμού διακρίνονται σε:

1. **Ατελείς ή ανάμορφους μύκητες**, οι οποίοι πολλαπλασιάζονται με μίτωση (μονογονικά ή ασεξουαλικά). Με μίτωση παράγονται ασεξουαλικά σπόρια από μη διαφοροποιημένες υφές μυκήτων. Επίσης, κατά το μονογονικό πολλαπλασιασμό παράγονται κονίδια με θαλλική ή με βλαστική παραγωγή. Κατά τη θαλλική παραγωγή τα κονίδια προέρχονται από μια υφή που

διαίρεται σε πολλά τμήματα και αποχωρίζονται, είτε από πλάγιες μικρές υφές που εκφύονται από μια υφή. Κατά τη βλαστική παραγωγή βλαστάνουν πολλά κονίδια στις άκρες των υφών.

2. **Τελειόμορφοι μύκητες**, οι οποίοι αναπαράγονται με μείωση (αμφιγονικά ή σεξουαλικά). Κατά τον αμφιγονικό πολλαπλασιασμό συμβαίνει σύζευξη δυο απλοειδών κυττάρων από τον ίδιο μύκητα ή διαφορετικούς μύκητες, οπότε επέρχεται σύντηξη των δύο κυττάρων (πλασμογαμία), συνένωση των δύο απλοειδών πυρήνων (καρυογαμία) σε ένα διπλοειδή πυρήνα τον ζυγώτη και τελικά μειωτική διαίρεση του διπλοειδούς κυττάρου με την παραγωγή τεσσάρων απλοειδών κυττάρων (απλοειδοποίηση). Οι απλοειδείς θυγατρικοί πυρήνες περιβάλλονται από κυτταρόπλασμα και κυτταρικό τοίχωμα σχηματίζοντας τα σπόρια, που ονομάζονται σεξουαλικά σπόρια, καθώς προέρχονται από αμφιγονική σύζευξη. Στην αμφιγονική ομοθαλλική ή ομοσεξουαλική αναπαραγωγή οι γαμέτες προέρχονται από τον ίδιο θαλλό και παράγονται τα ζυγοσπόρια ή τα βασιδιοσπόρια ή τα ασκογόνια. Στην αμφιγονική ετεροθαλλική ή ετεροσεξουαλική αναπαραγωγή οι γαμέτες προέρχονται από διαφορετικό θαλλό και παράγονται τα ωοσπόρια. Η αμφιγονική αναπαραγωγή αποτελεί τον κυριότερο τρόπο πολλαπλασιασμού των μυκήτων, αλλά αρκετά ασυνήθιστο για τους παθογόνους μύκητες του ανθρώπου (2).

3. Μύκητες που χρησιμοποιούν και τα δυο είδη πολλαπλασιασμού.

Ανάλογα με τη μορφολογία οι μύκητες διακρίνονται σε (3):

1. **Υφομύκητες ή νηματοειδείς ή μυκηλιακοί μύκητες (moulds or molds).** Σχηματίζουν σωληνοειδείς προσεκβολές, τις αληθινές υφές (hyphae), οι οποίες αναπτύσσονται δίνοντας αρκετές διακλαδώσεις, οπότε σχηματίζεται ένα πλέγμα υφών, το μυκήλιο. Το σύνολο των μυκηλίων αποτελεί την αποικία του μύκητα, η οποία ονομάζεται θαλλός. Οι αποικίες τους είναι χνοώδεις, κοκκιώδεις ή έχουν λεία σύσταση. Ανάλογα με το χρώμα των υφών τους διακρίνονται σε: α) υαλοειδείς μύκητες (άχρωμες υφές) β) φαιοϋφομύκητες ή

μελανινομύκητες (μελανές υφές, λόγω μελανίνης στο κυτταρικό τους τοίχωμα). (π.χ. *Aspergillus* spp.).

2. **Βλαστομύκητες ή ζυμομύκητες (yeasts).** Οι βλαστομύκητες έχουν σφαιρικό ή ελλειψοειδές σχήμα και αναπαράγονται με σχηματισμό εκβλαστώματος από διάφορα σημεία της επιφάνειας του μητρικού κυττάρου (βλαστοκονιδίου), οπότε σχηματίζεται ένα θυγατρικό κύτταρο παρόμοιο προς το μητρικό (budding). Το θυγατρικό κύτταρο αποχωρίζεται το μητρικό, αφήνοντας μια ευδιάκριτη ουλή στο σημείο της εκβλάστησης. Είναι όμως δυνατόν το θυγατρικό κύτταρο να παραμείνει προσκολλημένο στο μητρικό κύτταρο, να επιμηκύνεται και να εκβλαστάνει με αποτέλεσμα τη δημιουργία αλυσίδας βλαστοκονιδίων, η οποία προσδιορίζεται με τον όρο ψευδοϋφή. Οι αποικίες τους είναι λείες και κρεμώδεις. (π.χ. *Candida* spp., *Saccharomyces cerevisiae*).
3. **Δίμορφοι μύκητες (dimorphic fungi).** Οι διμορφικοί μύκητες εμφανίζονται είτε ως βλαστομύκητες, είτε ως μυκηλιακοί μύκητες ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος. Έτσι, παρουσιάζονται ως βλαστομύκητες στους ιστούς του ξενιστή σε θερμοκρασία 37°C και ως υφομύκητες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος *in vitro*. (π.χ. *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*).



Εικόνα 3. *Saccharomyces cerevisiae*

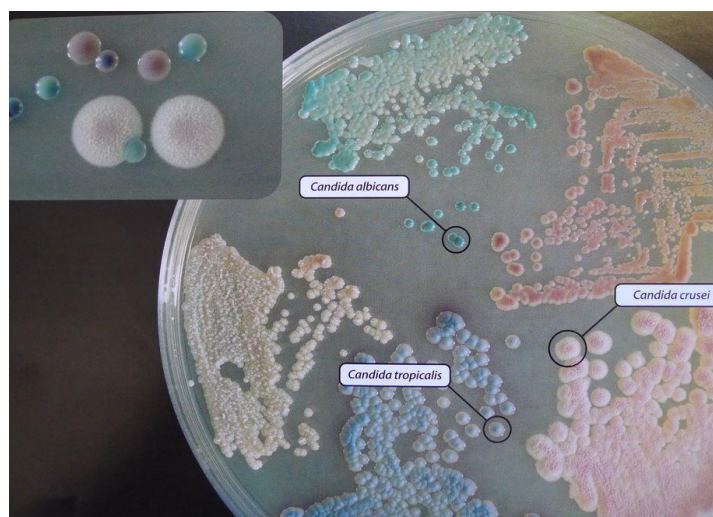
Ονοματολογία μυκήτων (2)

Σύμφωνα με τους διεθνείς κανόνες ονοματολογίας το όνομα του μύκητα είναι διωνυμικό, με την πρώτη λέξη να προσδιορίζει το γένος και τη δεύτερη το είδος. Η ταξινόμηση φαίνεται συνοπτικά παρακάτω:

Ομάδες	Κατάληξη
Βασίλειο (Kingdom)	Μη ειδική
Συνομοταξία (Division)	-mycota
Υποσυνομοταξία (Subdivision)	-mycotina
Ομοταξία (Class)	-mycotes
Υποομοταξία (Subclass)	-mycetidae
Τάξη (Order)	-ales
Οικογένεια (Family)	-aceae
Γένος (Genus)	-a, -us, -um
Είδος (Species)	Μη ειδική

Μύκητες του γένους *Candida*

Το γένος *Candida* αποτελείται από 150-200 είδη (4). Στη φυσιολογική χλωρίδα του ανθρώπινου σώματος απαντώνται συχνά μύκητες του γένους *Candida*. Ο κυριότερος εκπρόσωπος τους είναι η *Candida albicans*, η οποία και ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος των μυκητιασικών λοιμώξεων. Άλλα είδη που πιο συχνά απομονώνονται από τον άνθρωπο είναι: *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*. Ακολουθούν σε μικρότερα ποσοστά διάφορα είδη που απομονώνονται περιστασιακά όπως: *C.krusei*, *C.famata*, *C.kefyr*, *C.guilliermondii*, *C.lusitaniae*, *C.dubliniensis*, *C.rugosa*, *C.inconspicua*, *C.norvegensis*, *C.lipolytica*, *C.zeylanoides*, *C.pelliculosa*, *C.nivariensis*, *C.bracarensis*, *C. albicans var. africana*.



Εικόνα 4. Ποικιλία ειδών *Candida* σε θρεπτικό υλικό CHROM agar *Candida*

Η προέλευση του ονόματος *Candida* (5,6), προέρχεται από το λατινικό όρο *candidatus*, που υποδήλωνε τον υπονήφιο για δημόσια θέση στην αρχαία Ρώμη, ο οποίος είχε χαρακτηριστικά λευκή ενδυμασία. Ο λατινικός όρος *albico* υποδηλώνει επίσης το λευκό χρώμα, με αποτέλεσμα η ονομασία *Candida albicans* να είναι πλεονάζουσα. Το στέλεχος *Candida albicans*, αναφέρεται για πρώτη φορά ως *Oidium albicans* («ωίδιο λευκάζον») από τον ανατομοβιολόγο Charles-Philippe Robin (1821-1885) το 1853, ενώ το 1890 υιοθετείται ο νέος όρος *Monilia albicans* από το βοτανολόγο Whilhem Zopf (1846-1909), με αποτέλεσμα η νόσος που προκαλεί ο μύκητας να αναφέρεται πλέον ως μονιλίαση. Τελικά η ευρέως καθιερωμένη έως και σήμερα, ονομασία *Candida albicans* οφείλεται στη μυκητολόγο Chistine Marie Berkhout (1893-1932), από το 1923. Όσον αφορά την προέλευση της ονοματολογίας διαφόρων στελεχών *Candida* παρατίθεται, παρακάτω, μερικά ιστορικά στοιχεία, όπου εντός παρενθέσεως αναφέρεται ο πρώτος επιστήμονας που προσδιόρισε το κάθε στέλεχος:

Προέλευση ονόματος στελεχών *Candida*

Candida albicans (Robin) Berkhout, 1923

Candida tropicalis (Castellani) Berkhout, 1923

Candida krusei (Castellani) Berkhout, 1923

Candida parapsilosis (Ashford) Langeron and Talice, 1932

Candida lusitaniae van Uden and do Carmo-Sousa, 1959

Candida glabrata (Anderson) Meyer and Yarrow, 1978

Candida albicans

Η σύγχρονη ταξινόμηση του μύκητα *Candida albicans* είναι:

Βασίλειο:	Μύκητες
Φύλο:	<i>Ascomycota</i>
Κλάση:	<i>Hemiascomycetes</i>
Τάξη:	<i>Saccharomycetales</i>
Οικογένεια:	<i>Candidaceae</i>
Γένος:	<i>Candida</i>
Είδος:	<i>Candida albicans</i>

Οι μύκητες του γένους *Candida* εμφανίζονται με διάφορες μορφές με κύριο χαρακτηριστικό το λεπτό κυτταρικό τοίχωμα αλλά και το μικρό τους μέγεθος (4-6 microns). Οι αποικίες τους έχουν λευκό έως κιτρινωπό χρώμα.

Ο μύκητας *Candida albicans* εμφανίζει μεγάλη προσαρμοστικότητα και αναπτύσσεται σε αρκετά μεγάλο εύρος διαφορετικών συνθηκών. Αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπου και αποικίζει το ρινοφάρυγγα, το δέρμα, τον κόλπο καθώς και το γαστρεντερικό σύστημα. Η πληθυσμιακή ανάπτυξη του μύκητα εξαρτάται από παράγοντες άμυνας του ξενιστή, όπως το pH, τα θρεπτικά συστατικά και η διαθεσιμότητα σιδήρου. Ο μύκητας μπορεί να αναπτυχθεί σε μεγάλο εύρος pH (από 2 έως 7,5). Η ιδανική θερμοκρασία ανάπτυξης είναι 20-38°C, με μέγιστο τους 42-46° C, ενώ μπορεί να επιβιώσει για μια ώρα σε πλούσιο θρεπτικό υλικό στους 70° Κελσίου (6). Χρησιμοποιεί γλυκόζη ως πηγή υδατανθράκων, καθώς και άλλες πηγές ενέργειας όπως είναι τα λιπαρά οξέα και οι ν-αλκάνες. Αναπτύσσεται κατά προτίμηση σε αερόβιες συνθήκες, αλλά και σε αναερόβιες σε περίπτωση ένδειας οξυγόνου (7,8). Αποικίζει τη χλωρίδα του εντέρου, το οποίο αποτελεί αναερόβιο περιβάλλον.

Είναι πολυμορφικός μύκητας και εμφανίζεται στις εξής μορφές, ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος (1,2):

A. Βλαστομύκητας (yeast). Το νέο θυγατρικό κύτταρο αναπτύσσεται, διαχωρίζεται με διάφραγμα και αποχωρίζεται από το μητρικό κύτταρο.

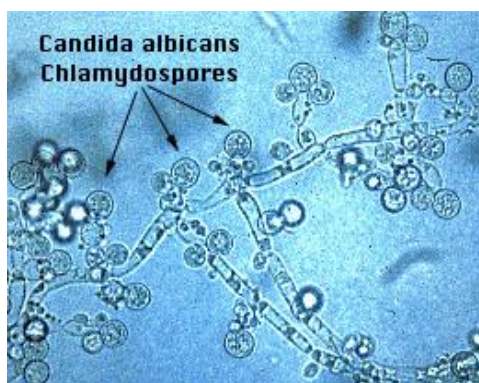
B. Ψευδοϋφή (pseudohyphae). Όπως και στο βλαστομύκητα, το νεοαναπτυσσόμενο θυγατρικό κύτταρο διαχωρίζεται με διάφραγμα από το μητρικό, αλλά παραμένει ενωμένο με το μητρικό κύτταρο και επιμηκύνεται. Οι ψευδοϋφές είναι σχηματισμοί που δημιουργούνται από βλαστοσπόρια και παραμένουν το ένα δίπλα στο άλλο, καθώς επιμηκύνονται, δίνοντας την εικόνα της υφής.

Γ. Υφομύκητας (hyphomycetes). Αναπτύσσεται από το βλαστομύκητα πριν τη φάση G1/S του κυτταρικού κύκλου. Αρχικά δεν υπάρχει διάφραγμα, στη συνέχεια ο σχηματισμός επιμηκύνεται και αργότερα εμφανίζεται διάφραγμα στη σχηματισμένη υφή.

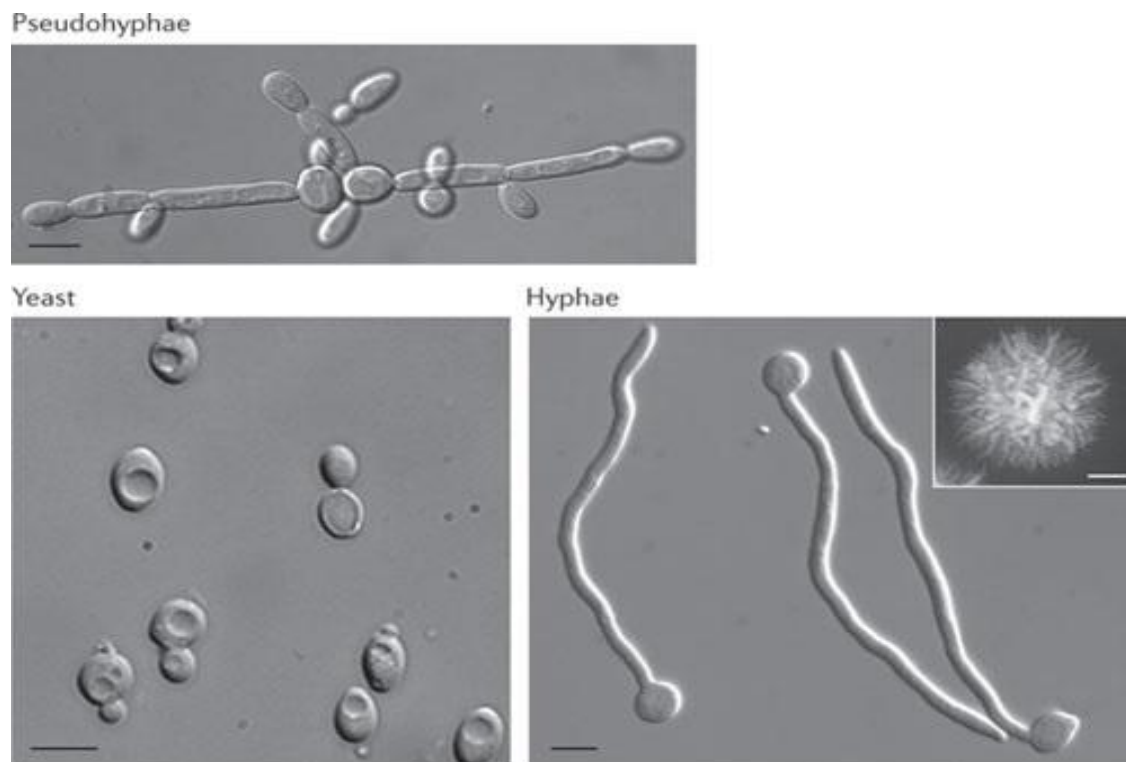
Δ. Υφή (hyphae). Προέρχεται από τον υφομύκητα και αποτελεί διακλαδιζόμενο σωληνοειδή σχηματισμό. Η υφή αναπτύσσεται από τις άκρες και δίνει διακλαδώσεις που είναι το μυκήλιο. Το σύνολο των μυκηλίων αποτελούν το θαλλό.

Ε. Αδιαφανή κύτταρα (Opaque cells). Η ονομασία τους οφείλεται στις αδιαφανείς αποικίες που σχηματίζουν, σε αντίθεση με τους βλαστομύκητες που σχηματίζουν λευκές αποικίες.

ΣΤ. Χλαμυδοσπόρια (Chlamydospores). Αποτελούν την ανθεκτική μορφή διαβίωσης του μύκητα σε δυσμενείς συνθήκες περιβάλλοντος, έχοντας πυκνό κυτταρικό τοίχωμα.



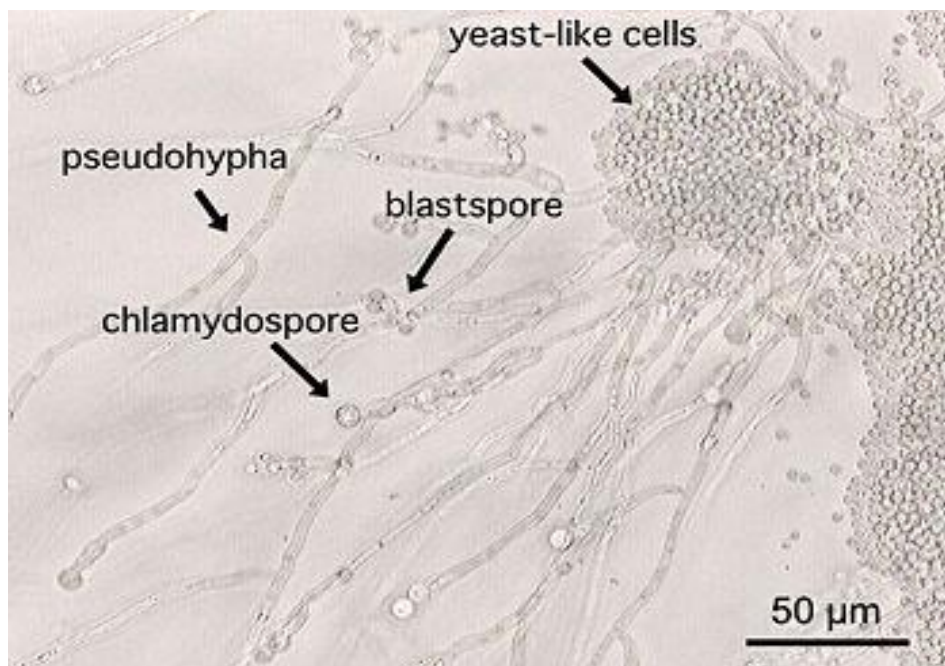
Εικόνα 5. Χλαμυδοσπόρια *C.albicans*



Εικόνα 6. Ψευδοϋφή, βλαστομύκητας, υφή *C.albicans*

Ο μύκητας έχει την ικανότητα να μεταπίπτει από τη μορφή του υφομύκητα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, στη μορφή του ζυμομύκητα σε θερμοκρασία σώματος. Αυτή η δυνατότητα μετάπτωσης αποτελεί το φαινόμενο του διμορφισμού (1,9). Η έλλειψη οξυγόνου, τα πτωχά σε θρεπτικά υλικά καλλιεργητικά μέσα, θερμοκρασία μεγαλύτερη από 35°C και τιμές pH 6,5 έως 7 ή ελαφρά αλκαλικό pH ευνοούν τη δημιουργία υφών. Θερμοκρασία μικρότερη από 35° C, pH μικρότερο από 6,5 έως 7, καθώς και η παροχή γλυκόζης και νιτρικών ευνοούν το σχηματισμό βλαστοκυττάρων. Ο βλαστομύκητας είναι μονοκύτταρος οργανισμός. Το κύτταρο έχει σχήμα στρογγυλό ή ωοειδές, αλλά μπορεί να εμφανίζεται πιο επίμηκες ή ακανόνιστο. Πολλαπλασιάζεται με την παραγωγή βλαστοκονιδίων. Όταν τα βλαστοκονίδια παράγονται με γραμμικό τρόπο, χωρίς να διαχωρίζονται, σχηματίζουν την ψευδοϋφή. Επίσης, ο μύκητας παρουσιάζει την ικανότητα να παράγει μια ανθεκτική μορφή σπορίων, τα χλαμυδοσπόρια, σε συνθήκες χαμηλού οξυγόνου, χαμηλής θερμοκρασίας, ελαττωμένου φωτός, καθώς και λίγων θρεπτικών συστατικών. Τα χλαμυδοσπόρια είναι μεγάλα σπόρια με παχύ τοίχωμα και απόθεμα υδατανθράκων. Μερικά στελέχη

Candida albicans διαθέτουν την ικανότητα να μεταπίπτουν από την τυπική μορφή της λευκής, κρεμώδους θολωτής αποικίας σε επίπεδες αποικίες γκρι χρώματος.



Εικόνα 7. Μορφές *C.albicans*

Ο μύκητας έχει την ικανότητα να μεταπίπτει σε διαφορετικές μορφές, ανάλογα με το περιβάλλον, γεγονός που παίζει καθοριστικό ρόλο στον αποικισμό και στη περαιτέρω ανάπτυξη του σε αρκετές περιοχές του ανθρώπινου σώματος. Όσον αφορά τον άνθρωπο, η ανάπτυξη του μύκητα καθορίζεται από ποικιλία παραγόντων, όπως η θερμοκρασία, το pH, η συγκέντρωση γλυκόζης, η συγκέντρωση σιδήρου, η αναλογία O_2/CO_2 , το είδος επιφάνειας του βλεννογόνου, η αιμοσφαιρίνη και τα αμινοξέα.

Η σημαντικότερη ιδιότητα του μύκητα είναι η ικανότητα προσαρμογής σε διαφορετικές τιμές pH (10), με αποτέλεσμα η *C.albicans* να αποικίζει ποικίλες θέσεις του ανθρώπινου σώματος με μεγάλο εύρος διακύμανσης του pH, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 1:

Πίνακας 1. pH στο ανθρώπινο σώμα

Ανατομική θέση ανθρώπινου σώματος	pH
δωδεκαδάκτυλο	7.0-8.5
αίμα	7.4
στοματική κοιλότητα	6.5-7.5
λεπτό έντερο	4.0-7.0
παχύ έντερο	4.0-7.0
ιδρωτοποιοί και σμηγματογόνοι αδένες	4.0-6.0
γυναικείος κόλπος	4.2
στόμαχος	1.5-4.0

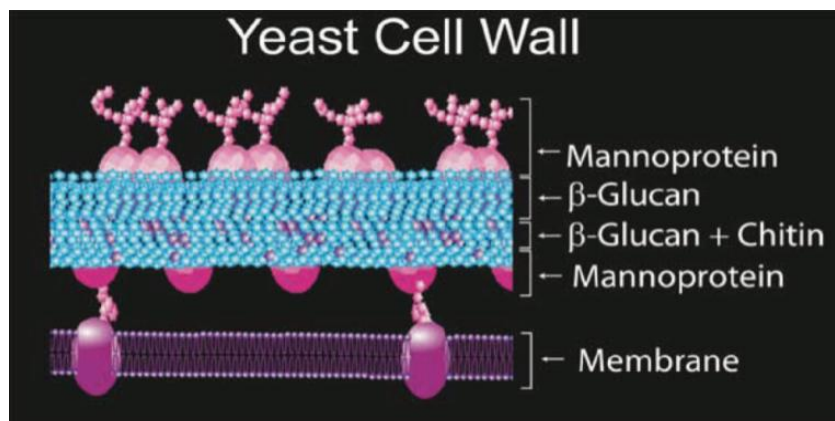
Το pH ασκεί σημαντική επίδραση στην μετάπτωση του μύκητα από τη μορφή του βλαστομύκητα σε υφομύκητα. Οι υφές του μύκητα θεωρούνται ότι αποτελούν την πιο επιθετική μορφή, με αποτέλεσμα το όξινο pH να παίζει προστατευτικό ρόλο στις καντιντιασικές λοιμώξεις. Κατά συνέπεια, το όξινο pH του γαστρεντερικού συστήματος, του γυναικείου γεννητικού κόλπου και του δέρματος αποτελεί φυσικό φραγμό στη διείσδυση του μύκητα στην κυκλοφορία και στους εν τω βάθει ιστούς. Επιπλέον, η διαλυτότητα του στοιχειακού σιδήρου, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη των κυττάρων, είναι pH εξαρτώμενη. Έτσι τα κύτταρα του μύκητα έχουν περιορισμένη προσβασιμότητα σε σίδηρο στα εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια υγρά με ουδέτερο pH.

Σημαντικό ρόλο στην προστασία της *Candida albicans* παίζει το κυτταρικό τοίχωμα της, το οποίο έχει αντιγονική δράση. Έχει παρόμοια αρχιτεκτονική τόσο στους βλαστομύκητες, όσο και στους υφομύκητες, ενώ παρουσιάζει διαφορές στη πρωτεϊνική κυρίως σύσταση του τοιχώματος, ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα συστατικά του τοιχώματος είναι τα εξής (9):

1. **Μαννοπρωτεΐνες.** Αποτελούν το 35-40% της βιομάζας του κυτταρικού τοιχώματος.
2. **β-1,3-γλυκάνη.** Είναι ο κύριος πολυσακχαρίτης που σχηματίζει τρισδιάστατο δίκτυο παράλληλα με την επιφάνεια του κυτταρικού τοιχώματος, ενισχύοντας τη σταθερότητα του. Αποτελεί το 40% του κυτταρικού τοιχώματος.

3. **Χιτίνη.** Αποτελεί το 1-2% του κυτταρικού τοιχώματος.
4. **β -1,6-γλυκάνη.** Υδατοδιαλυτό συστατικό που συνδέει τις μαννοπρωτεΐνες με τη χιτίνη και τη β -1,3-γλυκάνη. Αποτελεί το 20% του κυτταρικού τοιχώματος.

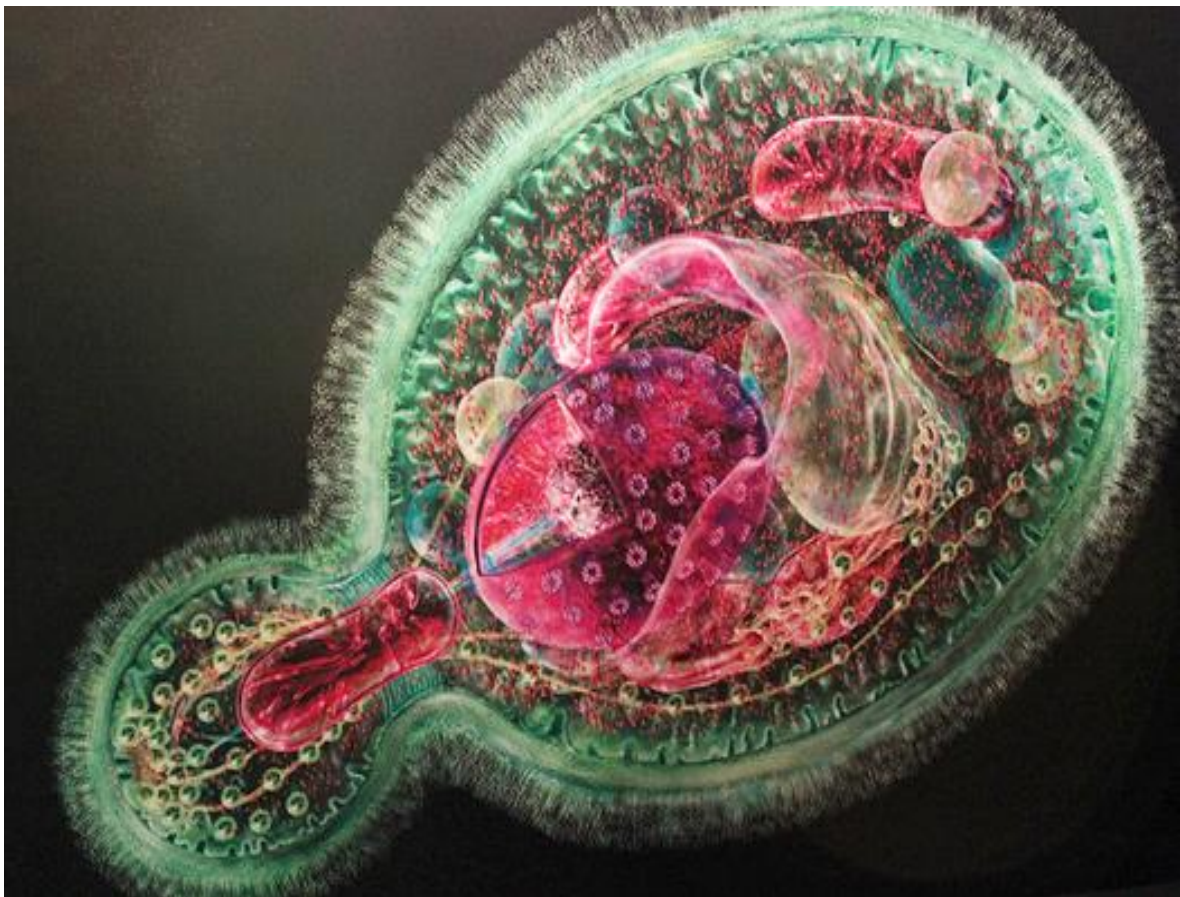
Το **κυτταρικό τοίχωμα** αποτελείται από μια εσωτερική στιβάδα πολυσακχαριτών και μια εξωτερική πρωτεϊνική στιβάδα. Η εσωτερική στιβάδα αποτελείται από ένα σταθερό τρισδιάστατο δίκτυο μικροϊνιδίων, που δημιουργείται από μόρια β -1,3-γλυκάνης, τα οποία συνδέονται με μόρια χιτίνης και μόρια β -1,6-γλυκάνης με σταθερούς δεσμούς υδρογόνου (11-13). Η ελικοειδής δομή των μορίων β -1,3-γλυκάνης επιτρέπει στο κυτταρικό τοίχωμα να διαμορφώνει ανάλογα το μέγεθος του. Το πάχος της εσωτερικής πολυσακχαριδικής στιβάδας είναι 60-70 nm και εξαρτάται από τις συνθήκες ανάπτυξης (14). Η εξωτερική στιβάδα έχει μέγεθος 100nm και αποτελείται από τις γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη-εξαρτώμενες πρωτεΐνες (GPI-CWPs), δηλαδή γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες με κύριο συστατικό τη γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη (GPI) και από τις non-GPIproteins, όπως οι Pir (**P**roteins with **i**nternal **r**epeats) (14). Οι γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη-εξαρτώμενες πρωτεΐνες (GPI-CWPs) διαφέρουν σε μέγεθος και αποτελούν την πλειονότητα των πρωτεϊνών του κυτταρικού τοιχώματος. Ο πρωτεϊνικός μανδύας του κυτταρικού τοιχώματος σταθεροποιείται από τους δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ των τμημάτων κυστεΐνης των GPI-CWPs.



Εικόνα 8. Κυτταρικό τοίχωμα *C.albicans*

Το κυτταρικό τοίχωμα της *C.albicans* αποτελείται από υδατάνθρακες σε ποσοστό 80-90%. Οι πρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος (cell wall proteins, CWP) είναι γλυκοζυλιωμένες με πολυμερή που περιέχουν μαννόζη (μαννάνες) (8). Οι

μαννάνες καθορίζουν τους ορότυπους των *Candida* spp. Οι πρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος (CWP) καθορίζουν τις εξής ιδιότητες της κυτταρικής επιφάνειας: α) διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος β) υδροφοβία της κυτταρικής επιφάνειας γ) προσκόλληση δ) αλληλεπίδραση με το ξενιστή ε) δημιουργία βιολογικών υμενίων. Η διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος περιορίζεται από το πυκνό δίκτυο των CWPs και τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών (15-16). Επίσης, κάποιες από τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες δρουν σαν προστατευτικός μανδύας για τους πολυσακχαρίτες του κυτταρικού τοιχώματος, τους οποίους προφυλάσσουν από την αποικοδομητική δράση των γλυκανασών του ξενιστή. Επίσης, αποτελούν ασπίδα προστασίας για τη β-γλυκάνη, εμποδίζοντας την εντόπιση της από τα λευκοκύτταρα των θηλαστικών, τα οποία φέρουν υποδοχείς δεκτίνης-1/β-γλυκάνης. Η δεκτίνη-1 αναγνωρίζει και συνδέεται με τη β-γλυκάνη των βλαστοκυττάρων (17-18).



Εικόνα 9. Κύτταρο *C.albicans*

Γονιδίωμα *Candida albicans*

Το γονιδίωμα (genome) του μύκητα *C.albicans* αποτελείται από 8 χρωμοσώματα και έχει μέγεθος περίπου 14.3 Mbp. Παρουσιάζει αξιοσημείωτη δυναμικότητα και μεταβλητότητα με ελλείμματα και μεταθέσεις χρωμοσωμάτων, καθώς και πολυμορφισμό, όσον αφορά το μήκος των χρωμοσωμάτων (19-20).

Το αναλυτικό γονιδίωμα του μύκητα *C.albicans* είναι διαθέσιμο στο *Candida* Genome Database (<http://www.candidagenome.org>) (21). Η αναζήτηση της ακολουθίας του γονιδιώματος ξεκίνησε το 1996, ενώ το 2002 δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων από τον ορότυπο *C.albicans* SC5314 και τον ορότυπο *C.albicans* SC5314WO1. Επίσης υπάρχουν διαθέσιμες ακολουθίες γονιδιωμάτων από είδη πολύ κοντινά στον ορότυπο *C.albicans*. Το γονιδίωμα περιέχει 8 ζεύγη χρωμοσωμάτων, από τα οποία τα 7 έχουν σταθερό μέγεθος, ενώ το χρωμόσωμα R είναι πολυμορφικό και ποικίλει σε μέγεθος. Πολλά από τα γονίδια του εμφανίζουν διαφορετικά αλληλία.

Μέχρι πρόσφατα υπήρχε η πεποίθηση ότι ο μύκητας *C.albicans* ήταν υποχρεωτικά διπλοειδής, που πολλαπλασιάζεται με κλώνους και στερείται σεξουαλικού κύκλου αναπαραγωγής και μείωσης. Πρόσφατες έρευνες ανέδειξαν τη δυνατότητα παρασεξουαλικού αναπαραγωγικού κύκλου, ο οποίος βασίζεται στο συνδυασμό ομολόγων χρωμοσωμάτων χωρίς μείωση (22). Πραγματοποιείται από αδιαφανή κύτταρα και προϋποθέτει την εκτροπή των λευκών κυττάρων σε αδιαφανή. Στον ετεροθαλή παρασεξουαλικό κύκλο διπλοειδή α/α και διπλοειδή a/a κύτταρα συν-τήκονται σε τετραπλοειδή κύτταρα. Τα τετραπλοειδή κύτταρα θα υποστούν τυχαία απώλεια χρωμοσωμάτων, δίνοντας διπλοειδή ή παρεμφερή διπλοειδή κύτταρα, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται νέοι φαινότυποι. Τα πλεονεκτήματα αυτού του τρόπου πολλαπλασιασμού είναι:

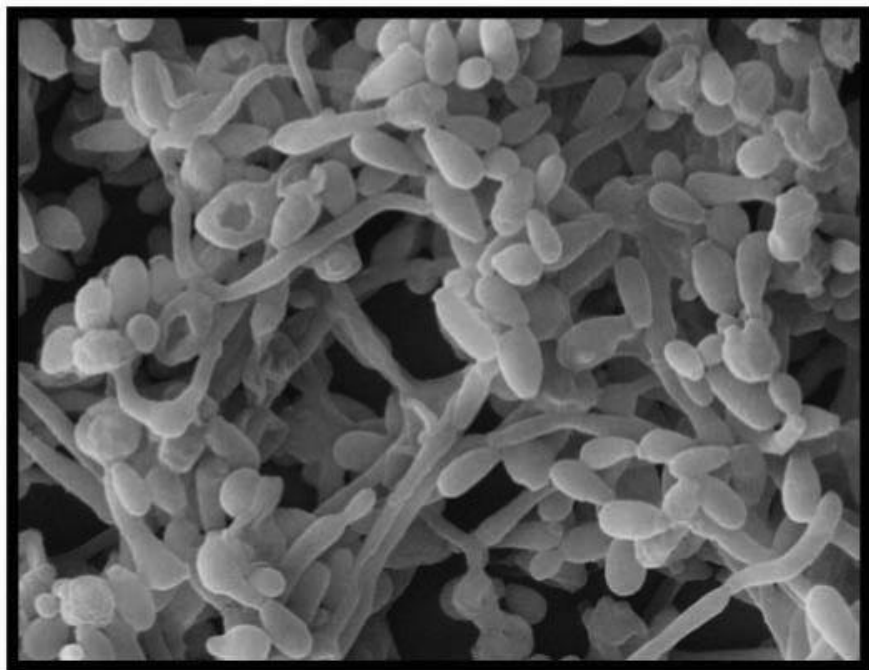
- (1) Δημιουργία ανευπλοειδικών στελεχών με μεγαλύτερη φαινοτυπική διαφορά και τρισωμία χρωμοσωμάτων, γεγονός που προάγει τη μεγαλύτερη αντοχή των στελεχών αυτών στα αντιμυκητιακά φάρμακα.
- (2) Αυξάνονται οι πιθανότητες επιβίωσης στο περιβάλλον του ξενιστή, αφού δεν είναι απαραίτητη η παραγωγή спорίων, τα οποία έχουν υψηλή αντιγονικότητα.

Παθογενετικοί μηχανισμοί της *C.albicans* (1)

Ο μύκητας έχει την ικανότητα να προκαλεί λοιμώξεις σε διαφορετικές θέσεις του ανθρώπινου σώματος, που οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία λοιμογόνων παραγόντων του μύκητα.

1. **Πολυμορφισμός.** Ο μύκητας διαθέτει τη δυνατότητα να εμφανίζεται με διάφορες μορφές, ανάλογα με τις συνθήκες του ξενιστή. Θεωρείται ότι η παρουσία υφών σχετίζεται περισσότερο με τη διεισδυτικότητα του μύκητα στους ιστούς, σε σχέση με τη μορφή του βλαστομυκήτα, που απαντάται πιο συχνά κατά τον αποικισμό. Επίσης, η ανάπτυξη ψευδοϋφών/υφών προάγει τη διείσδυση τους και εμποδίζει τη δράση των ουδετερόφιλων/μακροφάγων του ξενιστή, λόγω του μεγέθους της υφής που δυσχεραίνει τη φαγοκυττάρωσή τους.
2. **Προσκολλητικότητα.** Ο μύκητας διαθέτει μια ειδική ομάδα πρωτεϊνών (adhesins) για να προσκολλάται σε άλλα κύτταρα *C.albicans*, σε άλλους μικροοργανισμούς, σε αβιοτικές επιφάνειες και στα κύτταρα του ξενιστή. Οι πιο γνωστές από αυτές είναι οι ALS (agglutinin-like sequence) πρωτεΐνες, οι οποίες αποτελούν μια ομάδα 8 πρωτεϊνών (Als1-7 και Als 9). Τα γονίδια ALS κωδικοποιούν GPI-γλυκοπρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος. Οι κυριότερες πρωτεΐνες προσκόλλησης είναι η Als3 και η Hwp1. Η Hwp1 GPI-πρωτεΐνη μεσολαβεί για τη σύνδεση υφών με τα κύτταρα του ξενιστή. Ο μύκητας διεισδύει στα κύτταρα του ξενιστή με δυο τρόπους: την ενδοκύττωση και την ενεργή διείσδυση. Η ενδοκύττωση είναι παθητική διεργασία, χωρίς να είναι απαραίτητη η βιωσιμότητα του μύκητα, αφού έχει παρατηρηθεί ακόμη και σε νεκρές υφές. Η ενεργή διείσδυση είναι ενεργητική διαδικασία, η οποία χρησιμοποιεί τις βιώσιμες υφές *C.albicans*.
3. **Δημιουργία βιολογικών υμενίων (biofilm).** Τα βιολογικά υμένια αποτελούν μορφή διαβίωσης του μύκητα, όπου αποικίες μυκήτων είναι προσκολλημένες σε μία επιφάνεια (έμψυχη ή άψυχη). Οι αποικίες αποτελούνται κατεξοχήν από μύκητες ή από μύκητες και άλλους μικροοργανισμούς όπως π.χ. βακτήρια. Οι αποικίες περιβάλλονται από εξωκυττάρια ουσία (που άλλοτε αναφέρεται και ως «γλυκοκάλυκας»), η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα των αποικιών και

δρα ως προστατευτικός μανδύας, παγιδεύοντας τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά (23-26). Μετά από 48 ώρες επώασης *in vitro*, σχηματίζεται το ώριμο βιολογικό υμένιο από *C.albicans*, το οποίο αποτελείται από κονίδια, υφές και ψευδοϋφές (26). Τα βιολογικά υμένια αναπτύσσονται είτε στην επιφάνεια των ιστών, είτε στην επιφάνεια ιατρικών εργαλείων και βιοπροσθετικών υλικών (ενδαγγειακοί καθετήρες, καθετήρες περιτοναϊκής διάλυσης, ουροκαθετήρες, προσθετικές βαλβίδες, νευροχειρουργικές αναστομώσεις). Τα βιολογικά υμένια είναι πιο ανθεκτικά ενάντια στον αμυντικό μηχανισμό του ξενιστή και στα φάρμακα. Η αντοχή των βιολογικών υμενίων στα αντιμυκητιασικά φάρμακα έχει διαπιστωθεί σε *in vitro* αλλά και σε *in vivo* μελέτες (26-29). Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η αυξημένη ικανότητα σχηματισμού βιολογικών υμενίων από τα διεισδυτικά *C.albicans* στελέχη σε σχέση με τα μη διεισδυτικά (30).



Εικόνα 10. Βιολογικό υμένιο *C.albicans* όπως φαίνεται σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

4. **Θιγμοτροπισμός** (τροπισμός ενός οργανισμού που προκαλείται από απτικά ερεθίσματα ή από την επαφή του με στέρεη ή άκαμπτη επιφάνεια). Ανάλογα με το είδος της επιφάνειας που έρχεται σε επαφή ο μύκητας *C.albicans*, είναι

δυνατή η ανάπτυξη υφών, οι οποίες διεισδύουν περαιτέρω, όταν πρόκειται για άγαρ ή βλεννογονικές επιφάνειες. Όταν ο μύκητας έρχεται σε επαφή με μια στερεή επιφάνεια πυροδοτείται ο σχηματισμός βιολογικών υμενίων.

5. **Έκκριση υδρολάσων.** Οι υφές *C.albicans* εκκρίνουν τις υδρολάσες, οι οποίες διευκολύνουν την ενεργή διείσδυση του μύκητα στα κύτταρα του ξενιστή. Διακρίνονται σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες: πρωτεάσες, φωσφολιπάσες και λιπάσες. Η οικογένεια των πρωτεασών (Saps; secreted aspartic proteases) αποτελείται από 10 μέλη, Sap1-10. Η οικογένεια των φωσφολιπασών περιέχει 4 διαφορετικές τάξεις: A,B,C,D. Μόνο τα 5 μέλη που ανήκουν στην τάξη B είναι εξωκυττάρια και συμβάλλουν στη παθογένεια μέσω της διάσπασης των μεμβρανών του ξενιστή. Η ομάδα των λιπασών αποτελείται από 10 μέλη (LIP1-10).
6. **Ρύθμιση pH.** Ο μύκητας έχει την ιδιότητα να προσαρμόζεται ανάλογα με τις αλλαγές του pH. Το ουδέτερο έως αλκαλικό pH μπορεί να προκαλέσει έντονο στρες στο μύκητα *C.albicans*, με δυσλειτουργία των pH-ευαίσθητων πρωτεϊνών και διαταραχή στην πρόσληψη θρεπτικών στοιχείων. Οι πιο γνωστές πρωτεΐνες που είναι σημαντικές στην προσαρμογή του μύκητα σε διαφορετικό εύρος του pH είναι η PHR1 και η PHR2, οι οποίες είναι β-γλυκοσιδάσες του κυτταρικού τοιχώματος. Η PHR1 εκφράζεται σε ουδέτερο-αλκαλικό pH, ενώ η PHR2 εκφράζεται σε όξινο pH. Η PHR1 εμπλέκεται στις συστηματικές λοιμώξεις, ενώ η PHR2 είναι ουσιαστική στις κολπικές λοιμώξεις. Επίσης η *C.albicans* μπορεί να ρυθμίζει το εξωκυττάριο pH με αλκαλοποίηση του περιβάλλοντος χώρου υπό συνθήκες υποθρεψίας, ευνοώντας την ανάπτυξη υφών.
7. **Μεταβολική προσαρμογή.** Ο μύκητας προσαρμόζεται ανάλογα με την προσφορά θρεπτικών συστατικών, εξασφαλίζοντας την επιβίωση και την ανάπτυξη του, ενώ ταυτόχρονα διαφοροποιείται και η λοιμογονικότητά του. Κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων με *C.albicans*, κύριες πηγές ενέργειας του μύκητα αποτελούν η γλυκόζη, τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα του ξενιστή, ανάλογα με την ανατομική θέση. Κατά τη διάρκεια των συστηματικών καντιντιάσεων ο μύκητας έρχεται σε επαφή με την κυκλοφορία, όπου το αίμα είναι εξαιρετικά πλούσιο σε γλυκόζη (6-8mM), η οποία αποτελεί το

ιδανικό θρεπτικό υλικό για σχεδόν όλους τους μύκητες. Επίσης, ο εγκέφαλος αποτελεί πλούσια πηγή γλυκόζης και βιταμινών. Στο ήπαρ ο μύκητας συναντά μεγάλες ποσότητες γλυκογόνου, το οποίο είναι η κύρια πηγή αποθήκευσης της γλυκόζης. Σε άλλες περιοχές του σώματος με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης ο μύκητας χρησιμοποιεί εναλλακτικές μεταβολικές οδούς, προκειμένου να εκμεταλλευτεί πρωτεΐνες, λιπίδια και φωσφολιπίδια του ξενιστή, ως πηγή ενέργειας. Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσαρμογή του μύκητα εντός των φαγοκυττάρων. Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα φαγοκυτταρώνουν τη *C.albicans* και δημιουργούν ένα εχθρικό περιβάλλον υποθρεψίας για το μύκητα. Μέσα στα μακροφάγα η *C.albicans* χρησιμοποιεί τη γλυκονεογένεση αντί της γλυκόλυσης, ενεργοποιεί το κύκλο του γλυοξυλικού οξέος και χρησιμοποιεί ως πηγή ενέργειας τα λιπίδια και τα αμινοξέα.

8. **Απάντηση σε συνθήκες στρες του περιβάλλοντος.** Ο ξενιστής δημιουργεί αντίξοες συνθήκες για την επιβίωση του μύκητα. Έτσι τα φαγοκύτταρα του ξενιστή δημιουργούν οξειδωτικό και νιτρώδες στρες. Στο γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σύστημα επικρατεί περιβάλλον με συνθήκες pH-στρες. Από την άλλη ο μύκητας αμύνεται με ειδικότερες απαντήσεις στο θερμικό σοκ, στο οξειδωτικό στρες, στο ωσμωτικό στρες και στο νιτρώδες στρες. Το κύτταρο του μύκητα αντιλαμβάνεται το σινιάλο-στρες με τη μεσολάβηση των οδών της MAP (mitogen-activated protein) κινάσης, οι οποίες είναι κυρίως οι Mck1-, Hog1- και Cek1-MAP kinase οδοί. Η Mck1 (MAP kinase από *C.albicans*) ενεργοποιείται σε οξειδωτικό και ωσμωτικό στρες. Η Hog1 (High osmolality glycerol response) ενεργοποιείται σε οξειδωτικό, ωσμωτικό και θερμικό στρες. Η Cek1 (*Candida* ERK-like kinase) συμμετέχει κατά την απάντηση σε θερμικό στρες.
9. **Πρωτεΐνες θερμικού σοκ (heat shock proteins; Hsps and small heat shock proteins; Hsps).** Η απάντηση στο θερμικό σοκ είναι μια αντίδραση των ζώντων οργανισμών σε στρεσογόνα ερεθίσματα, όπως η υψηλή θερμοκρασία, η υποθρεψία και το οξειδωτικό στρες. Αυτές οι συνθήκες δημιουργούν τη συσσώρευση μη ειδικών πρωτεϊνών και την καταστροφή άλλων με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Το κύτταρο παράγει τις Hsps, οι οποίες δρουν σταθεροποιητικά εμποδίζοντας τη συσσώρευση και την καταστροφή των

κυτταρικών πρωτεϊνών. Όσον αφορά το συχνότερο μύκητα *C.albicans* έχουν αναγνωριστεί 6 τέτοιες κύριες πρωτεΐνες: Hsp104, Hsp90, Hsp78, Hsp60 και 2 Hsp70 πρωτεΐνες (Ssa1, Ssa2). Η πρωτεΐνη Hsp90 ρυθμίζει την αντίσταση στα φάρμακα, τη μορφογένεση και το σχηματισμό βιολογικών υμενίων. Η πρωτεΐνη Hsp78 συμμετέχει στην άμυνα του μύκητα κατά τη φαγοκύτωση από τα μακροφάγα. Επίσης υπάρχουν και οι μικρού μοριακού βάρους Hsps (sHsps; small heat shock proteins), οι οποίες εμποδίζουν τη συσσωμάτωση των πρωτεϊνών. Όσον αφορά το μύκητα *C.albicans* έχουν αναγνωριστεί 6 τέτοιες πρωτεΐνες (sHsps): Hsp31, Hsp30, Hsp21, Hsp10 και 2 Hsp12.

10. **Απόκτηση ιχνοστοιχείων.** Τα ιχνοστοιχεία είναι απαραίτητα στη λειτουργία πρωτεϊνών και ενζύμων του μύκητα, με κυριότερα το σίδηρο, το ψευδάργυρο, το μαγνήσιο και το χαλκό. Η πιο ευρέως μελετημένη μεταφορά ιχνοστοιχείου είναι αυτή του σιδήρου. Έτσι, ο μύκητας *C.albicans* αποκτά το σίδηρο από τη φερριτίνη και την τρανσφερίνη του ξενιστή, όπου η πρωτεΐνη προσκόλλησης Als3 αποτελεί τον υποδοχέα της φερριτίνης. Επίσης αποκτά το σίδηρο από τις σιδηροφορίνες, την αιμοσφαιρίνη και τις αιμοπρωτεΐνες του ξενιστή. Στην απόκτηση ενός άλλου ιχνοστοιχείου, του ψευδαργύρου, μεσολαβεί η πρωτεΐνη Pra1 (pH-regulated antigen 1), η οποία εκκρίνεται από το μύκητα προκειμένου να δεσμεύσει τον εξωκυττάριο ψευδάργυρο.

Παθογονικότητα του μύκητα *C.albicans* (1)

Τα είδη του μύκητα *Candida* αποτελούν το 4^ο συχνότερο αίτιο των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, εμφανίζοντας ποσοστό θνητότητας έως και 50%. Ο μύκητας *C.albicans* προκαλεί επιφανειακές λοιμώξεις, όπως η στοματοφαρυγγική και η αιδοιοκολπική καντιντίαση καθώς και συστηματικές καντιντιάσεις. Ο μύκητας με κυριότερο εκπρόσωπο το είδος *C.albicans* είναι παρών στη χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος σε ποσοστό έως και 50% του υγιούς πληθυσμού (31). Στα περισσότερα υγιή άτομα ο αποικισμός του μύκητα αποτελεί καλοήγητη κατάσταση, χωρίς να προκαλεί συμπτώματα. Σε περιπτώσεις όμως διαφόρων διαταραχών της ανοσίας προκαλείται στοματική καντιντίαση με κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες την HIV λοίμωξη και τα οδοντικά προθέματα. Ομάδες

υψηλού κινδύνου για εμφάνιση συστηματικής καντιντίασης αποτελούν τα πρόωρα νεογνά, τα άτομα με HIV λοίμωξη, καθώς και οι ογκολογικοί-μεταμοσχευμένοι ασθενείς. Παράγοντες κινδύνου για τις συστηματικές μυκητιάσεις αποτελούν: η ουδετεροπενία, η καταστροφή του βλεννογόνου του γαστρεντερικού συστήματος, η χρήση κεντρικών καθετήρων, τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, το τραύμα και οι χειρουργικές επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σύστημα.

Αποικισμός και λοιμώξεις *Candida*

Η *Candida* μπορεί να αποικίζει το δέρμα και τους βλεννογόνους χωρίς να προκαλεί συμπτώματα. Αναλόγως των συνθηκών όμως και κυρίως της ανοσιακής κατάστασης του ξενιστή, μπορεί να προκαλέσει επιφανειακή έως και συστηματική λοίμωξη. Οι ανατομικές θέσεις του σώματος που αποικίζονται κατά προτίμηση είναι η στοματοφαρυγγική κοιλότητα, ο κόλπος, το δέρμα και κυρίως οι μηρογεννητικές πτυχές, το περίνεο και η περιοχή της μασχάλης (32). Τα είδη *Candida* προκαλούν τις εξής λοιμώξεις:

1. Καντιντίαση του δέρματος

α) ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΠΤΥΧΩΝ-ΠΑΡΑΤΡΙΜΜΑ. Εντοπίζεται στις μηρογεννητικές πτυχές των βρεφών, καθώς και στις πτυχές ιδίως παχύσαρκων αλλά και διαβητικών ατόμων (μηρογεννητικές, υπομαζικές, μεσογλουτιαία, μασχάλη, μεσοδακτύλιες πτυχές), οι οποίες αποτελούν ιδανικό πεδίο ανάπτυξης της *Candida*, λόγω αυξημένης υγρασίας και θερμότητας (30). Χαρακτηρίζεται από ερυθματώδεις πλάκες με διαβροχή που εμφανίζουν φουσαλίδες, φλυκταινίδια και εφελκίδες. Η παρουσία των δορυφόρων φλυκταινιδίων στη περιφέρεια της πλάκας αποτελεί παθογνωμονικό κλινικό εύρημα (2). Σε καντιντίαση μεσοδακτύλιων πτυχών το δέρμα είναι υγρό και παρουσιάζει διαβρώσεις και λευκές αλλοιώσεις.



Εικόνα 11. Καντιντίαση μασχαλιαίας πτυχής

Περίπου 10% των βρεφών θα αναπτύξουν καντινιασικό παράτριμμα (33), για το οποίο θεωρείται ότι ευθύνεται κυρίως η αυξημένη θερμοκρασία και η υγρασία της περιγεννητικής και περιπρωκτικής περιοχής των βρεφών σε συνδυασμό με την ερεθιστική επίδραση των ούρων και των κοπράνων (34). Ψευδοϋφές του μύκητα ανευρίσκονται στο περιεχόμενο των φλυκταινών (33). Μπορεί να συμβούν δευτερογενείς λοιμώξεις από βακτήρια, όπως *Escherichia coli*.



Εικόνα 12-13. Καντιντίαση μηρογεννητικών πτυχών βρέφους - Βρεφικό παράτριμμα

β) ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ-ΟΝΥΧΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ. Η ονυχομυκητίαση οφείλεται κυρίως στους μύκητες *Trichophyton* και *Epidermophyton*, σπανιότερα δε, στα είδη *Candida* (35). Η λοίμωξη των ονύχων είναι συνήθως ανώδυνη, αλλά και αρκετές φορές επίμονη. Αφορά συχνότερα τους όνυχες των δακτύλων των χεριών, ενώ ο θηλασμός του δακτύλου και η συχνή τοποθέτηση των χεριών στο νερό αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα (33). Επί εντοπίσεως της *Candida* στα νύχια σχηματίζονται

στα πλάγια ή στο ελεύθερο άκρο αυτών αδιαφανείς κηλίδες, οι οποίες όσο προχωρεί η νόσος γίνονται μελανές (το μαύρο αυτό χρώμα είναι χαρακτηριστικό της *Candida*). Τα νύχια παχύνονται και υπεγείρονται κατά το ελεύθερο άκρο, είναι δυνατόν δε, να καταστραφούν και να πέσουν. Το περιονύχιο, επίσης, χαρακτηρίζεται από επώδυνη φλεγμονώδη διόγκωση, διαλείπουσα εκροή πύου, καθώς και πιθανή ονυχόλυση (2,36). Η ονυχομυκητίαση από *Candida* είναι πιο συχνή σε παιδιά με σύνδρομο Down ή με χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση (34).



Εικόνα 14. Ονυχομυκητίαση

γ) ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΜΟΡΦΗ. Αποτελεί αρκετά σπάνια μορφή της καντιντίασεως του δέρματος. Εμφανίζεται με πολλά στρογγυλά βλατιδώδη επάρματα, που καλύπτονται από κιτρινόφαιες εφελκίδες, μετά την αφαίρεση των οποίων, η επιφάνεια που παραμένει είναι εξέρυθρη, κοκκιωματώδης και ορορροούσα. Οι βλάβες είναι διάσπαρτες ή συρρέουν και σχηματίζουν πλάκες επηρμένες και καλώς αφοριζόμενες από το γύρω δέρμα. Εντοπίζεται εκλεκτικά στο πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής αλλά και στους αγκώνες, κ.λπ. Είναι επίμονη κατάσταση και οφείλεται κυρίως σε ειδικούς προδιαθεσικούς παράγοντες (36).

δ) ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ. Εμφανίζεται σε πρόωρα ή λιποβαρή νεογνά με συστηματική καντιντίαση, που είναι σε μηχανική υποστήριξη και παρεντερική σίτιση. Σχηματίζονται ερυθρές κηλιδώδεις πλάκες στον κορμό αλλά και στα άκρα. Σε περίπτωση εμφάνισης έντονης απολέπισης, πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από την τοξική επιδερμική νεκρόλυση από σταφυλόκοκκο (34).

2. Καντιντίαση των βλεννογόνων

Περιλαμβάνει κυρίως την καντιντίαση του βλεννογόνου της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας και των γεννητικών οργάνων. Η φυσιολογική χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας αποικίζεται από είδη του γένους *Candida* σε ποσοστό 30-50% του συνολικού πληθυσμού. Κυρίαρχο είδος με συντριπτική πλειοψηφία αποτελεί η *C.albicans* (70-80%) και ακολουθούν η *C.glabrata* (8%) και η *C.tropicalis* (5%). Οι υφές του μύκητα *C.albicans* σχετίζονται κυρίως με τη στοματική καντιντίαση (37).

α) ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ

Η κλινική εικόνα ποικίλει από λευκή έως και ερυθματώδη μορφή. Στις λευκές μορφές ανήκει η ψευδομεμβρανώδης και η υπερπλαστική καντιντίαση. Η πιο συχνή μορφή της είναι η **οξεία ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση (thrush)**. Σπάνια απαντάται σε υγιείς ενήλικες, καθώς παρουσιάζεται κυρίως σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή (HIV-θετικοί, μεταμοσχευμένοι ασθενείς), ενώ απασχολεί περίπου 10% των εξασθενημένων ηλικιωμένων ατόμων (37). Όσον αφορά τα παιδιά, παρουσιάζεται κυρίως σε υγιή νεογνά και βρέφη, συνήθως μέχρι την ηλικία των 5 μηνών, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης περί το τέλος του πρώτου μήνα ζωής και μπορεί να προκαλέσει άλγος κατά τη λήψη τροφής (33). Οι βλάβες, οι οποίες είναι συνήθως ανώδυνες, έχουν λευκό χρώμα και καλύπτονται από κρεμώδες επίχρισμα (ψευδομεμβράνη). Εμφανίζονται ως λευκές πλάκες ή ως φλυκταινίδια στη γλώσσα, στις παρειές, στην υπερώα και στα χείλη, οι οποίες κατά την αποκόλληση τους αποκαλύπτουν μια έντονα ερυθρή βάση, που μπορεί να αιμορραγεί. Οι πλάκες αποτελούνται από το μύκητα *C.albicans*, επιθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα, κερατίνη και περιεχόμενο τροφών (38-40).

Άλλες μορφές της **στοματοφαρυγγικής καντιντίαςης** είναι (2,33,37):

- Χρόνια ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση. Παρουσιάζεται σε ασθενείς που πάσχουν από AIDS και είναι ανθεκτική στη θεραπεία.
- Χρόνια υπερπλαστική καντιντίαση (καντιντιασική λευκοπλακία), όπου οι συμμετρικές λευκές πλάκες προσκολλούνται στέρεα στη γλώσσα και στο στοματικό βλεννογόνο και δεν αποκολλώνται εύκολα, δημιουργώντας αίσθη-

μα καύσου ή άλγους. Παρατηρείται επιθηλιακή υπερπλασία και κυτταρική ατυπία με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Η χρόνια υπερπλαστική καντιντίαση αποτελεί τη λιγότερο συχνή μορφή στοματικής καντιντίας. Οι φυσαλίδες στα δάχτυλα των παιδιών οφείλονται σε μετάδοση από την περιοχή του στόματος.

- Ερυθματώδης καντιντίαση, η οποία αποτελεί τη πιο συχνή μορφή στοματικής καντιντίας και περιλαμβάνει τις παρακάτω υποκατηγορίες:
 1. Οξεία ατροφική καντιντίαση. Παρουσιάζεται με επώδυνη γλώσσα, μετά από μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών ή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.
 2. Χρόνια ατροφική καντιντίαση. Αποτελεί την πιο συχνή μορφή στοματικής καντιντίας όσον αφορά άτομα με τεχνητές οδοντοστοιχίες. Παρουσιάζεται ως χρόνια ερύθημα και οίδημα σκληρής υπερώας, κυρίως στα σημεία όπου υπάρχει επαφή με τη τεχνητή οδοντοστοιχία, ενώ μπορεί να συνυπάρχει γωνιακή χειλίτιδα.
 3. Γωνιακή χειλίτιδα, όπου παρατηρούνται ερύθημα και διαβρώσεις στις γωνίες του στόματος, κυρίως σε παιδιά μετά από κατάχρηση πιπίλας ή λανθασμένη εφαρμογή ορθοδοντικών μηχανημάτων.
 4. Μέση ρομβοειδής γλωσσίτιδα (0,5-1%).
 5. Χρόνια πολυεστιακή καντιντίαση.



Εικόνα 15. Κλινική εικόνα στοματοφαρυγγικής καντιντίας

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης αποτελούν η διαταραχή της ανοσίας, η παρατεταμένη αντιβιοτική θεραπεία, η χρήση κορτικοστεροειδών (κυρίως εισπνεόμενων), η απορύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, η ξηροστομία, η κακή στοματική υγιεινή, το όξινο pH της σιέλου, η αυξημένη συγκέντρωση υδατανθράκων στη στοματική κοιλότητα και η υποθρεψία. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, τα οποία δε συνοδεύουν τη μακροχρόνια λήψη αντιβιοτικών, χρήζουν διερεύνησης του ανοσολογικού συστήματος, καθώς μπορεί να αποτελούν τα πρώτα συμπτώματα HIV λοίμωξης. Μάλιστα παρατηρείται αύξηση του αριθμού των αποικιών *Candida* όσο μειώνεται ο πλυθισμός των CD4 κυττάρων (34, 37).

β) ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

A. ΑΙΔΟΙΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑ. Αποτελεί μια συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, αλλά αρκετά ενοχλητική λοίμωξη, η οποία αφορά κυρίως γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία και έγκυες (33). Υπολογίζεται ότι περίπου 75% όλων των γυναικών θα εμφανίσουν, τουλάχιστον ένα επεισόδιο αιδοιοκολπικής καντιντίασης κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ 40-50% θα έχουν τελικά και δεύτερο επεισόδιο. Μικρότερο, αλλά αρκετά σεβαστό ποσοστό γυναικών, περίπου 5-8%, υποφέρουν από επαναλαμβανόμενες τέτοιες λοιμώξεις (≥ 4 /έτος) (40). Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της αιδοιοκολπικής καντιντίασης είναι λιγότερο μελετημένοι σε σχέση με τους παράγοντες που ευθύνονται για τη στοματική καντιντίαση και περιλαμβάνουν τη κακή υγιεινή της ευαίσθητης περιοχής, την κύηση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη χρήση αντιβιοτικών, την ορμονοθεραπεία, καθώς και τη χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα (1, 35). Τα συνήθη συμπτώματα είναι ο κνησμός και το αίσθημα καύσου. Επιπλέον, μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα όπως δυσουρία και δυσπαρεύνια. Παρατηρείται ερύθημα και οίδημα των χειλέων του αιδοίου και του κολπικού βλεννογόνου με λευκό κρεμώδες εξίδρωμα (2). Η αιδοιοκολπίτιδα παρατηρείται, επίσης, σε κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας (31).

B. ΒΑΛΑΝΟΠΟΣΘΙΤΙΔΑ. Σπάνια απασχολεί τον αντρικό πληθυσμό, ακόμα και σε περιπτώσεις σεξουαλικών συντρόφων γυναικών με συμπτώματα κολπίτιδας. Τις περισσότερες φορές αποτελεί αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση. Συνήθως εμφανίζε-

ται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη ή περιγεγραμμένη ερυθρότητα της βάλανου ή κατά τόπους στρογγυλές ή ωοειδείς διαβρώσεις και είναι δυνατόν να υπάρχει κνησμός και αίσθημα καύσου (33, 36).

3. Συστηματική καντιντίαση (33)

Είναι σοβαρή λοίμωξη και αφορά διείσδυση και εντόπιση της *Candida* σε διάφορα όργανα και συστήματα, όπως το ουροποιητικό, το αναπνευστικό, η καρδιά, οι μήνιγγες. Η παρουσία στελεχών *Candida* στο αίμα αποτελεί την καντινταιμία. Η πηγή προέλευσης του μύκητα δεν εντοπίζεται συνήθως. Μια θετική καλλιέργεια αίματος μπορεί να σημαίνει λοίμωξη και σε άλλα συστήματα. Ωστόσο, καντινταιμία μπορεί να υφίσταται με ή χωρίς συστηματική λοίμωξη. Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό και κακουχία. Σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από καντινταιμία μπορεί να συνυπάρχουν ευρήματα από το δέρμα, αλλά και από τους οφθαλμούς. Οι τυπικές δερματικές βλάβες αποτελούν βλατίδες, διαμέτρου 0,5-1,0 εκατοστά με οζώδες κέντρο και ερυθριματώδη άλω. Οι τυπικές οφθαλμικές βλάβες αφορούν κυρίως τον αμφιβληστροειδή χιτώνα και έχουν λευκή χροιά, «σαν από βαμβάκι». Παρόμοιες βλάβες μπορεί να εντοπιστούν και σε εσωτερικά όργανα. Προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση καντινταιμίας αποτελούν η χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων, ουροκαθετήρων, προσθετικών βαλβίδων, ενδοτραχειακού σωλήνα και βηματοδότη. Οι ασθενείς με καντινταιμία συνήθως παρουσιάζουν επίμονο πυρετό, που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση αντιβιοτικών.

Οι πιο σοβαρές μορφές συστηματικής καντιντίαςης συμβαίνουν σε άτομα με διαταραχή των ουδετερόφιλων κυττάρων (ποιοτική ή ποσοτική). Η πιο συχνή επίκτητη διαταραχή των ουδετερόφιλων είναι συνέπεια χρήσης κορτικοστεροειδών ή /και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία, η οποία οφείλεται σε χημειοθεραπεία ή σε ακτινοθεραπεία, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα συστηματικής καντιντίαςης από τα άτομα με συγγενή ουδετεροπενικά σύνδρομα. Αυτό οφείλεται στην καταστροφή των φυσικών φραγμών του οργανισμού, δηλαδή του δέρματος και των βλεννογόνων από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, οπότε η *Candida* διεισδύει ευκολότερα στους ιστούς. Επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς αποτελεί η χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών. Όσον αφορά τα

άτομα που διαθέτουν φυσιολογικό αριθμό και ικανοποιητική λειτουργία ουδετερό-φιλων, παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση συστηματικής καντιντίασης αποτελούν η συστηματική αντιβιοτική θεραπεία, η χρήση ενδοφλέβιων καθετήρων ή άλλων μηχανικών ιατρικών συσκευών, η ολική παρεντερική διατροφή, η διενέργεια μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων στην κοιλιακή χώρα, η νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και η παγκρεατίτιδα (32).

Τα είδη των διηθητικών καντιντιάσεων ανάλογα με το όργανο που προσβάλλεται είναι:

- **Καρδιακή καντιντίαση (31-33).** Μπορεί να προσβάλλει το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο, αλλά και το περικάρδιο. Η καντιντιασική ενδοκαρδίτιδα αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της καντιντίασης, προσβάλλοντας πιο συχνά τη μιτροειδή και την αορτική βαλβίδα. Σε παιδιά με ενδοκαρδίτιδα η *Candida* ευθύνεται σε ποσοστό έως και 12%. Τα συμπτώματα δε διαφέρουν από αυτά της βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας.
- **Καντιντίαση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) (31-33).** Αποτελεί σπάνια κατάσταση και συμβαίνει κυρίως σε άτομα με ανοσοκαταστολή. Παρατηρείται σε 25-50% των περιπτώσεων συστηματικής καντιντίασης και αφορά κυρίως τις μήνιγγες. Τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Συχνά συνυπάρχει με καρδιακή καντιντίαση. Η οριστική διάγνωση είναι δύσκολη και γίνεται μετά από απομόνωση μύκητα στο ENY, όπου έχει φτωχή παρουσία.
- **Οφθαλμική καντιντίαση (31-33).** Ο μύκητας προσβάλει τον οφθαλμό μέσω αιματογενούς διασποράς ή άμεσου ενοφθαλμισμού (π.χ. κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης). Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς προϋπάρχει κάποιο ιστορικό τραύματος του οφθαλμού. Η οφθαλμική καντιντίαση εκδηλώνεται μέσα σε 3 ημέρες έως 2 εβδομάδες από την έναρξη της καντινταιμίας (31). Οι τυπικές οφθαλμικές βλάβες αφορούν το χοριοαμφιβληστροειδή χιτώνα και έχουν λευκή χροιά, «σαν από βαμβάκι». Όταν τίθεται υποψία συστηματικής καντιντίασης, πάντα πρέπει να ελέγχεται ο αμφιβληστροειδής. Η οφθαλμική καντιντίαση συνήθως απαντάται σε ασθενείς με παρεντερική διατροφή ή μετά από τραύμα οφθαλμού.

- **Καντιντίαση λάρυγγα (33).** Παρατηρείται σε παιδιά με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια, αλλά και σε εκείνα τα οποία κάνουν χρόνια χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Τα συμπτώματα είναι βράγχος φωνής και βραχνό κλάμα. Στη λαρυγγοσκόπηση παρατηρούνται οι τυπικές λευκές πλάκες.
- **Οισοφαγίτιδα από *Candida* (31-33).** Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα υπό ανοσοκαταστολή (AIDS, λευχαιμία, χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση) και τα οποία παρουσιάζουν δυσκαταποσία και δυσφαγία. Στο ήμισυ των περιπτώσεων συνυπάρχει με οξεία ψευδομεμβρανώδη στοματοφαρυγγική καντιντίαση. Ως πρώτο σύμπτωμα σε παιδιά και εφήβους περιγράφεται το οπισθοστερνικό άλγος κατά την κατάποση, ενώ στα βρέφη παρουσιάζεται με ελαττωμένη πρόσληψη τροφής και έμετους. Προσβάλλει κυρίως το κάτω τριτημόριο του οισοφάγου και η διάγνωση τίθεται με οισοφαγοσκόπηση.
- **Καντιντίαση γαστρεντερικού συστήματος (31,33).** Αφορά άτομα σε ανοσοκαταστολή και εμφανίζεται με μη ειδικά συμπτώματα όπως το κοιλιακό άλγος και οι διάρροιες, τα οποία μπορεί να οφείλονται και στο υποκείμενο νόσημα (π.χ. παρενέργειες χημειοθεραπείας). Στον υγιή πληθυσμό το γαστρεντερικό σύστημα αποικίζεται από το μύκητα σε ποσοστό από 23% έως και 76%. Η καλύτερη προστασία έναντι του αποικισμού είναι η διατήρηση φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας.
- **Περιτονίτιδα από *Candida* (31).** Αποτελεί επιπλοκή χειρουργικής επέμβασης στο έντερο, ρήξης του γαστρεντερικού συστήματος, είτε χρόνιας περιτοναϊκής διάλυσης. Η κλινική εικόνα είναι όμοια με της περιτονίτιδας που προκαλείται από άλλα μικρόβια.
- **Καντιντίαση αναπνευστικού συστήματος (31,33).** Ο μύκητας μπορεί να αποικίσει όλο το βλεννογόνο κατά μήκος του αναπνευστικού συστήματος, χωρίς αυτό να αποτελεί απαραίτητα ένδειξη λοίμωξης. Πρωτοπαθής πνευμονίτιδα από είδη *Candida* είναι σπάνια και συνήθως συμβαίνει σε άτομα με υποθρεψία, ύστερα από εισρόφηση στοματικών εκκρίσεων αποικισμένων από μεγάλη ποσότητα μύκητα. Η δευτεροπαθής πνευμονίτιδα από *Candida* είναι πιο συχνή κατάσταση και θεωρείται αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς στις περιπτώσεις διάχυτης καντινταϊμίας. Εμφανίζεται με μη ειδικά συμπτώματα

όπως πυρετός και ταχύπνοια, ενώ μπορεί να εκδηλωθεί με την εικόνα διάχυτης πνευμονίας, με οζώδεις αλλοιώσεις, με απόστημα αλλά και εμπύημα.

- **Καντιντίαση ουροποιητικού συστήματος (31,33).** Η παρουσία *Candida* στα ούρα δεν είναι πάντα ενδεικτική καντιντίας του ουροποιητικού συστήματος. Η καντιντουρία συμβαίνει συχνότερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ουροκαθετήρα, με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, υπό μακρόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών ή με προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση. Η απομάκρυνση του ουροκαθετήρα είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της καντιντουρίας, όταν δε συνυπάρχει προωρότητα ή ανοσοκαταστολή. Είναι δύσκολος ο διαχωρισμός του αποικισμού από τη λοίμωξη. Μπορεί να προσβληθεί το ανώτερο αλλά και το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα με πιο συχνή εκδήλωση την εμφάνιση κυστίτιδας. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί και να συνοδεύεται από δυσουρία και συμπτώματα ουρηθρίτιδας. Κάποιες φορές αναγνωρίζονται έλκη και λευκές πλάκες στο βλεννογόνο του ουροποιητικού συστήματος, κατά την κυστεοσκόπηση. Η πυελονεφρίτιδα από *Candida* είναι σπάνια. Σε διάχυτη καντιντίαση ο νεφρός αποτελεί το πιο συχνά προσβεβλημένο όργανο, ενώ συχνά σχηματίζονται μυκητώματα, κυρίως στην πυελοουρητηρική συμβολή, που μπορεί να οδηγήσουν έως και την αποφρακτική ουροπάθεια.
- **Καντιντίαση μυοσκελετικού συστήματος (31,33,41).** Η σπητική αρθρίτιδα από *Candida* θεωρείται σπάνια, αλλά έχει περιγραφεί σε συστηματική καντιντίαση. Εκδηλώνεται ως πολυαρθρίτιδα, είτε ως μονοαρθρίτιδα, όπου η άρθρωση του γόνατος προσβάλλεται συχνότερα. Μπορεί να οδηγήσει σε οστεομυελίτιδα σε 70-80% των περιπτώσεων. Η καντιντιασική οστεομυελίτις εκδηλώνεται συνήθως, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νεοπλασία. Στα παιδιά κυρίως προσβάλλονται τα οστά των άκρων, ενώ στους ενήλικες η σπονδυλική στήλη. Η διάγνωση τίθεται με ανεύρεση θετικής καλλιέργειας του μύκητα, ύστερα από την απομόνωση του από αρθρικό υγρό ή οστεομυελική βιοψία.
- **Ηπατοσπληνική καντιντίαση (33).** Παρατηρείται κυρίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς υπό μυελοκαταστολή, οι οποίοι εμφανίζουν πυρετό σε έδαφος ουδετεροπενίας και δεν ανταποκρίνονται στην ευρέως φάσματος αντιβιοτική αγωγή.

4. Χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί μια ιδιαίτερη μορφή καντιντίασης, η χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση, η οποία αποτελεί χρόνια επίμονη ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη των βλεννογόνων, του δέρματος και των ονύχων. Παρατηρείται σε άτομα με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας, που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια Τ-λεμφοκυττάρων καθώς και μονοκύτταρων φαγοκυττάρων. Σε αυτά τα άτομα δεν παράγονται κυτοκίνες, που μεσολαβούν στην έκφραση ανοσίας στο μύκητα. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Επίσης σχετίζεται με κάποιες ενδοκρινοπάθειες, λεύκη, καθώς και αυτοάνοσα νοσήματα. Ανάλογα με τη θέση προσβολής εμφανίζει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Όσον αφορά το στοματικό βλεννογόνο συνήθη ευρήματα είναι η φλεγμονή, οι διαβρώσεις καθώς και η γωνιακή χειλίτιδα (2). Όσον αφορά το δέρμα, προσβάλλεται το πρόσωπο, τα άκρα και το τριχωτό της κεφαλής. Κατά τη μακρόχρονη πορεία της νόσου οι καντιντιασικές βλάβες γίνονται εντονότερες και υπερκερατωσικές, οι οποίες στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να προκαλέσουν μέχρι και ουλωτική αλωπεκία (34). Τα νύχια μπορεί να παρουσιάσουν δυσχρωμία ή/και οίδημα περιονυχίου. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάζεται καντιντίαση οισοφάγου, η οποία μπορεί να αποτελέσει το βασικό αίτιο δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης απειλητικής για τη ζωή. Η θεραπεία με φλουκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη από το στόμα είναι αρκετή.



Εικόνα 16. Βλάβες δέρματος και ονύχων άνω και κάτω άκρων σε χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση

ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΙΔΟΙΟΚΟΛΠΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

Οι υγιείς, μη έγκυες, γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση εμφανίζουν αποικισμό του κόλπου τους με *Candida* σε ποσοστό τουλάχιστον 20% (42-43). Το ποσοστό αποικισμού αυξάνεται σε περίπου 30% κατά το τελευταίο διάστημα της κύησης καθώς και στις γυναίκες με ανοσοανεπάρκεια. Σε αρκετές μελέτες αναφέρεται ότι 10% έως και 50% των εγκύων γυναικών αποικίζονται κολπικά με *Candida*, ενώ άλλοι ερευνητές δίνουν μικρότερο εύρος ποσοστού μεταξύ 18% έως 38% (44-46).

Η μετάβαση από τον ασυμπτωματικό αποικισμό σε συμπτωματική αιδοιοκολπική καντιντίαση δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, αλλά φαίνεται ότι εμπλέκονται στην όλη διαδικασία ποικίλοι παράγοντες τόσο εκ μέρους του ξενιστή, όσο και από το μύκητα. Ο μύκητας έχει να αντιμετωπίσει τρεις φραγμούς προκειμένου να προκαλέσει λοίμωξη στις γυναίκες: (1) το κολπικό επιθήλιο, το οποίο αποτελεί μηχανικό φραγμό (2) τη μικροβιολογική χλωρίδα του κόλπου, που ανταγωνίζεται την ανάπτυξη του μύκητα και (3) την κυτταρική και χυμική ανοσία του ξενιστή, αν και ο αποικισμός με *Candida* του κολπικού επιθηλίου οδηγεί σε επιφανειακή λοίμωξη με μικρή διεισδυτικότητα των αντιγόνων (47). Το πρώτο βήμα από τον αποικισμό στη λοίμωξη είναι η προσκόλληση του κυττάρου *Candida* στο κολπικό επιθήλιο μέσω των μαννοπρωτεϊνών. Όσον αφορά το μύκητα, οι πιο σημαντικοί παράγοντες είναι η έκκριση των πρωτεϊνών SAP1-10 από τα ψευδομυκήλια, η απόκτηση σιδήρου του ξενιστή μέσω των σιδηροφορινών, η αντοχή του μύκητα σε μεγάλο εύρος pH, μεταξύ 2 έως 11, και τα ένζυμα που επιτρέπουν την επιβίωση της *Candida* από τα μακροφάγα (43). Στις αποικισμένες κολπικά γυναίκες ανευρίσκεται ο μύκητας με τη μορφή βλαστομύκητα, ενώ κατά την αιδοιοκολπική καντιντίαση συμμετέχουν διάφορες μορφές, όπως βλαστομύκητες, μυκήλια και ψευδομυκήλια (43). Φαίνεται ότι οι υφές του μύκητα είναι απαραίτητες για την αποτελεσματική διείσδυση του μύκητα σε βαθύτερους ιστούς, ενώ παραμένει άγνωστο αν ο ξενιστής απαντά διαφορετικά ανάλογα με τη μορφή του μύκητα (βλαστομύκητα ή υφών) (32). Όσον αφορά το στέλεχος *Candida* που προκαλεί την συμπτωματική καντιντίαση, δεν είναι ξεκάθαρο πλήρως αν πρόκειται για το ίδιο που έχει αποικίσει προηγουμένως το γυναικείο κόλπο ή αν

πρόκειται για διαφορετικό στέλεχος με μεγαλύτερη λοιμογονικότητα. Είναι πιθανότερο ότι τα συμπτώματα που εμφανίζονται κατά την αιδοιοκολπική καντιντίαση της εγκύου οφείλονται στο στέλεχος *Candida* που αποικίζει αρχικά το κατώτερο γεννητικό σύστημα, όπως επιβεβαιώθηκε σε μελέτη των Daniels και συνεργατών, όπου οι 5 από τις 6 έγκυες είχαν συμπτώματα αιδοιοκολπικής καντιντίας λόγω του ίδιου στελέχους *C.albicans* με το οποίο βρέθηκαν ασυμπτωματικά αποικισμένες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πριν αναπτύξουν καντιντίαση (48).

Τα είδη καθώς και τα στελέχη *Candida* διαφέρουν ως προς την παθογένεια τους, με αποτέλεσμα η εξέλιξη από τον ασυμπτωματικό αποικισμό σε καντιντίαση να εξαρτάται από το στέλεχος του μύκητα αλλά και το εξασθενημένο αμυντικό σύστημα του ξενιστή τοπικά (43). Το συχνότερο αίτιο της κολπικής καντιντίας είναι η *C.albicans* (85-90%), αν και η συχνότητα της ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή. Στις ΗΠΑ, Ευρώπη και Αυστραλία η *C.albicans* ευθύνεται για κολπική καντιντίαση σε ποσοστό 76-89% και ακολουθείται από *C.glabrata* σε ποσοστό 7% έως και 16%. Σ' αυτές τις χώρες τα είδη non-*C.albicans* ευθύνονται για 11-24% των κολπικών καντιντιάσεων, ενώ στην Ασία και στην Αφρική φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των ειδών. Μάλιστα στην Ινδία, Νιγηρία, αλλά και στην Τουρκία η *C.glabrata* ευθύνεται σε ποσοστό 30-37% (49). Αυξημένο ποσοστό non-*C.albicans* ειδών παρατηρείται σε γυναίκες με υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση, σε HIV θετικές γυναίκες, μετά την εμμηνόπαυση και σε γυναίκες με αρρυθμιστο ΣΔ (49). Επίσης, είναι η πιθανή η ανεύρεση περισσότερων του ενός είδους *Candida* σε κολπικά επιχρίσματα, σε ποσοστό 1,3% έως και 14,1%, ανάλογα με τη μελέτη. Σε αυτές τις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται συνύπαρξη στελεχών, παρατηρείται συχνότερα συνδυασμός *C.albicans* με *C.glabrata* (50). Η συχνότητα κατανομής των ειδών *Candida* δε διαφέρει μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών (51).

Η *C.albicans* έχει μεγαλύτερη ικανότητα προσκόλλησης στο κολπικό επιθήλιο σε σχέση με τα άλλα στελέχη *Candida* καθώς και μεγαλύτερη λοιμογονικότητα. Σε μελέτη των Li και συνεργατών, διαπιστώθηκε η ύπαρξη διαφορετικών στελεχών *C.albicans* σε ασυμπτωματικές γυναίκες και σε γυναίκες με συμπτωματική αιδοιοκολπική καντιντίαση. Η *C.glabrata* είναι το δεύτερο συχνότερο αίτιο και προκαλεί

ηπιότερες λοιμώξεις, αλλά ανθεκτικότερες στην αντιμυκητιασική θεραπεία, κυρίως κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο (52).

Οι μηχανισμοί που ενθαρρύνουν τον αυξημένο αποικισμό με *Candida* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σύνθετοι. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι ο αυξημένος αποικισμός προκύπτει λόγω της αυξημένης παραγωγής του γλυκογόνου, ύστερα από τη θετική επίδραση των αναπαραγωγικών ορμονών. Κατά την κύηση, όπως και κατά τη λήψη των αντισυλληπτικών οιστρογονικών δισκίων, αυξάνεται η συγκέντρωση του γλυκογόνου στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλπου, το οποίο αποτελεί πηγή άνθρακα, ιδανικό για την ανάπτυξη του μύκητα (2). Σύμφωνα με άλλη θεωρία τα οιστρογόνα μειώνουν την έκκριση της IgA από το κολπικό επιθήλιο, ενισχύοντας έτσι τον αποικισμό του γεννητικού συστήματος από *Candida* (2). Οι αναπαραγωγικές ορμόνες, με κύριο εκπρόσωπο τα οιστρογόνα, αναγνωρίζονται με ειδικούς υποδοχείς από την *Candida* προκαλώντας άμεσα την παραγωγή υφών, οι οποίες αποτελούν την πιο επιθετική μορφή του μύκητα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι κατά τη χορήγηση πιο εξελιγμένων αντισυλληπτικών δισκίων τα οποία διαθέτουν χαμηλότερο επίπεδο οιστρογόνων, οπότε και επηρεάζεται στο ελάχιστο ο μεταβολισμός των υδατανθράκων, δε σημειώθηκε αύξηση του κολπικού αποικισμού ή της αιδοιοκολπικής καντιντίασης. Ο ρόλος των οιστρογόνων στην αύξηση του ποσοστού αποικισμού είναι αδιαμφισβήτητος. Έτσι πιθανόν εξηγείται το γεγονός ότι τα προεφηβικά κορίτσια όπως και οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αποικίζονται κολπικά σε μικρότερο ποσοστό και υποφέρουν λιγότερο από αιδοιοκολπική καντιντίαση (43). Στα προεφηβικά κορίτσια αναφέρεται αποικισμός με *Candida* σε ποσοστό 3-4% (31).

Επίσης, είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη πάσχουν συχνότερα από αιδοιοκολπική καντιντίαση και εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχημένης θεραπείας ειδικά όταν το επίπεδο σακχάρου δεν έχει ρυθμιστεί. Επίσης, αναφέρεται ότι 25% των γυναικών με υποτροπιάζουσα αιδοιοκολπική καντιντίαση εμφανίζουν διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη, επιβεβαιώνοντας τον επιβαρυντικό ρόλο της διαταραγμένης λειτουργίας του σακχάρου (43). Η συχνότητα αποικισμού του κόλπου με *Candida* αλλά και της συμπτωματικής λοίμωξης τετραπλασιάζεται σε έγκυες γυναίκες με ΣΔ, σε σύγκριση με έγκυες μη διαβητικές.

Όσον αφορά το διαβήτη κύησης, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, καθώς κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι διπλασιάζεται η συχνότητα αποικισμού στις γυναίκες που εμφανίζουν διαβήτη κύησης, ενώ σε άλλες μελέτες δεν αναφέρεται στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου αποτελείται από μικροοργανισμούς οι οποίοι ανταγωνίζονται τη *Candida* στα θρεπτικά υλικά και έχουν προστατευτική δράση. Τα αντιβιοτικά καταστρέφουν τη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου και ευνοούν τελικά τον αποικισμό με *Candida* (2). Οι γυναίκες με αποικισμένο κόλπο έχουν, περίπου, 33% πιθανότητα να αναπτύξουν αιδοιοκολπική καντιντίαση μετά από αντιβιοτική θεραπεία. Επίσης η *C.albicans* αναπτύσσει βιοϋμένια στην επιφάνεια των ενδομήτριων συσκευών (43). Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες, όπου δεν επιβεβαιώθηκε συσχέτιση μεταξύ αποικισμού και χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων.

Η φυσιολογική χλωρίδα του γυναικείου κόλπου αποτελείται σε ποσοστό 50% έως 90% από γαλακτοβάκιλους, οι οποίοι βρίσκονται σε συγκέντρωση 10^7 - 10^8 cfu/g στο κολπικό υγρό και αποτελούν τον πρώτο αντιμικροβιακό φραγμό. Ευθύνονται για την παραγωγή αντιμικροβιακών παραγόντων, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου, lactocidin, acidolin και lactacin B. Επίσης παράγουν γαλακτικό οξύ από το μεταβολισμό του γλυκογόνου, με αποτέλεσμα το όξινο pH στον κόλπο (50). Οι γαλακτοβάκιλλοι θεωρείται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο, παρεμποδίζοντας την προσκόλληση του μύκητα στα επιθηλιακά κύτταρα και παράγοντας βακτηριοσίνες, οι οποίες αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την εκβλάστηση του μύκητα (2). Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες που αμφισβητούν τον προστατευτικό ρόλο των γαλακτοβάκιλλων, καθώς παρατηρήθηκε ότι η ανεπάρκεια ή η ελάττωση των γαλακτοβάκιλλων δε σχετίζεται με αυξημένο αποικισμό των εγκύων γυναικών με *Candida*.

Τέλος, η συνήθης σεξουαλική συμπεριφορά φαίνεται να παίζει ρόλο στην υποτροπιάζουσα αιδοιοκολπική καντιντίαση, καθώς επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις εμφανίζονται μετά από σεξουαλική επαφή. Επίσης, γυναίκες με ατοπική δερματίτιδα εμφανίζουν συχνότερα αιδοιοκολπική καντιντίαση, καθώς η ατοπία φαίνεται να ενισχύει τη συχνότητα των κλινικών συμπτωμάτων που συμπεριλαμβάνουν κυρίως την ερυθρότητα και τον κνησμό. Το ψυχοκοινωνικό στρες αποτελεί παράγοντα

κινδύνου, πιθανώς λόγω του ελαττωμένου επιπέδου ανοσίας που προκαλεί. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στις υποτροπές της νόσου αποτελούν γενετικοί παράγοντες, όπως ο πολυμορφισμός του γονιδίου της λεκτίνης που ενώνεται με μαννόζη, καθώς και ο μη εκκριτικός φαινότυπος της ομάδας αίματος ABO-Lewis (43).

Κλινικά συμπτώματα

Κατά γενική ομολογία η κλινική εικόνα της αιδοιοκολπικής καντιντίασης και η βαρύτητα των συμπτωμάτων δε διαφέρει μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών. Τα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται τυπικά πριν την έμμηνο ρύση, λόγω του αυξημένου επιπέδου σακχάρου που παρατηρείται στο αίμα μετά την ωορρηξία. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι ο κνησμός (90%), χωρίς να είναι διαφοροδιαγνωστικό, καθώς μόνο 35-40% των γυναικών που παρουσιάζουν κνησμό ανευρίσκονται τελικά να πάσχουν από αιδοιοκολπική καντιντίαση. Όταν υπάρχει κολπικό έκκριμα ποικίλει από λεπτόρρευστο συχνά στην αρχή της λοίμωξης, έως κρεμώδες «σαν τυρί» (50). Σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρείται λευκό επίστρωμα εκκρίματος στον κόλπο. Επίσης, μπορεί να υπάρχει ερυθρότητα και ξηρότητα του κόλπου, καυσalgία, δυσπαρευνία και δυσουρία, δηλαδή συμπτώματα που αφορούν και άλλες κολπικές λοιμώξεις. Τα μικρά χείλη του αιδοίου μπορεί να είναι οιδηματώδη με ραγάδες, ιδιαίτερα όσον αφορά τις υποτροπιάζουσες περιπτώσεις. Τα κλινικά συμπτώματα της αιδοιοκολπικής καντιντίασης παρουσιάζονται και σε διάφορες άλλες κολπικές λοιμώξεις, δυσχεραίνοντας τη διάγνωση μόνο με κριτήριο την κλινική συμπτωματολογία. Παρόλα αυτά, η απουσία κνησμού κάνει λιγότερο πιθανή τη διάγνωση της αιδοιοκολπικής καντιντίασης.

Επίσης λόγω των οιστρογόνων, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υποφέρουν από αιδοιοκολπική καντιντίαση που αφορά τον κόλπο και το αιδοίο, ενώ στις μεταεμμηνοπαυσιακές τα συμπτώματα της καντιντίασης αφορούν το αιδοίο (43). Ήπια κλινικά συμπτώματα της αιδοιοκολπικής καντιντίασης παρατηρούνται όταν το αίτιο είναι *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei* και *Saccharomyces cerevisiae* (50). Αιδοιοκολπίτιδα από *C.glabrata* παρατηρείται, συνήθως, περί την περιεμμηνοπαυσιακή δεκαετία (43).

ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ

Τα νεογνά μπορεί να είναι αποικισμένα από *Candida* ή να πάσχουν από λοίμωξη με *Candida*. Τα νεογνά αποκτούν το μύκητα *Candida* είτε με κάθετη μετάδοση, κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού με τη δίοδο τους από το γεννητικό σωλήνα, είτε με οριζόντια μετάδοση από το νοσοκομειακό περιβάλλον και κυρίως από την άμεση επαφή με τα αποικισμένα χέρια του υγειονομικού προσωπικού (53). Ο αποικισμός αποτελεί κατάσταση φορίας χωρίς κλινικά συμπτώματα. Ωστόσο, ο αποικισμός μπορεί να οδηγήσει σε καντιντίαση σε περιπτώσεις διαταραγμένης ισορροπίας της μικροβιακής χλωρίδας και ελαττωμένου επιπέδου άμυνας του νεογνού (53). Συνήθως, παρατηρούνται εντοπισμένες λοιμώξεις είτε στην περιγεννητική περιοχή του νεογνού προκαλώντας το παράτριμμα, είτε στο βλεννογόνο του στόματος προκαλώντας στοματοφαρυγγική καντιντίαση (oral thrush). Σπανιότερα, η *Candida* μπορεί να προκαλέσει αιματογενή διασπορά και να προσβάλλει ζωτικά όργανα όπως η καρδιά, το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι νεφροί, το ήπαρ, οι οφθαλμοί. Τα νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σήψη από *Candida*. Οι συστηματικές λοιμώξεις από το μύκητα προσβάλλουν, κυρίως, πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, τα οποία νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) και συνδέονται με υψηλό ποσοστό θνητότητας, ιδιαίτερα, όσον αφορά τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, δηλαδή με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000γρ (ELBW). Η συχνότητα της συστηματικής καντιντίαςης στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, δηλαδή με βάρος γέννησης <1500γρ (VLBW), είναι περίπου 2,6% έως 13,2%, ενώ στα ELBW νεογνά κυμαίνεται από 6,6% έως και 26% (54). Η επίπτωση της νεογνικής καντιντίαςης στην Ελλάδα υπολογίστηκε σε 1,87 και 1,94 περιπτώσεις ανά MENN για τα έτη 2001 και 2002 αντίστοιχα (55). Η πλειοψηφία (73%) των ELBW νεογνά που εμφανίζουν συστηματική καντιντίαση δεν επιβιώνουν ή εμφανίζουν διαταραχές στη νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη. Συγκεκριμένα τα ELBW νεογνά εμφανίζουν θνητότητα σε ποσοστό 20%, ενώ νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε ποσοστό 60% (56-57). Όσον αφορά τα VLBW νεογνά, υπολογίζεται ότι περίπου 15% αυτών των VLBW νεογνών αποικίζονται από τις μητέρες τους, ενώ τα υπόλοιπα (85%) αποκτούν το μύκητα από το περιβάλλον της MENN όπου νοσηλεύονται (58). Σε ορισμένα νεογνά παρουσιάζεται η συγγενής καντιντίαση.

Συγγενής καντιντίαση

Εμφανίζεται στα νεογνά έως και την 6^η ημέρα της ζωής τους και χαρακτηρίζεται από γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες, εκζεματοειδές εξάνθημα με φυσαλίδες και φλύκταινες. Εντοπίζεται συνήθως σε πέλματα, παλάμες, όνυχες και στο τριχωτό της κεφαλής, αλλά απουσιάζει από τις δερματικές πτυχές (34, 36, 59-61). Οζώδεις βλάβες, ως μικροαποστημάτια, μπορεί να παρατηρηθούν στον ομφάλιο λώρο αλλά και τους υμένες του πλακούντα.



Εικόνα 17. Συγγενής καντιντίαση. Εξάνθημα με κηλίδες, φυσαλίδες, φλύκταινες

Είναι σπάνια νόσος και μεταδίδεται συνήθως στα νεογνά ενδομήτρια, λόγω ανιούσας λοίμωξης από τον κόλπο της μητέρας (62-63). Το αμνιακό υγρό παίζει προστατευτικό ρόλο, εμποδίζοντας την ανάπτυξη της *C.albicans*. Άλλωστε, η πρόωμη ρήξη των εμβρυικών υμένων θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για καντιντιασικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης (64). Προδιαθεσικοί παράγοντες για τη συγγενή καντιντίαση είναι: χοριοαμνιοειδίτιδα από *Candida*, διαγνωστική αμνιοκέντηση, χρήση ενδομήτριων σπιράλ, περίδεση τραχήλου και κωνοειδής εκτομή τραχήλου,

ιδίως όταν αφορούν μητέρες λιποβαρών νεογνών με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000gr (60,63,64-65).

Η συγγενής καντιντίαση παρουσιάζει καλοήγη πορεία και είναι αυτοπεριοριζόμενη όσον αφορά τα τελειόμηνα νεογνά. Σε πρόωρα νεογνά όμως με ηλικία κύησης μικρότερη από 27 εβδομάδες και με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης επέρχεται συστηματική καντιντίαση δευτεροπαθώς. Όταν η συγγενής καντιντίαση εμφανίζεται με εικόνα δερματίτιδας "σαν από έγκαυμα", υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης συστηματικής λοίμωξης και θνησιμότητας (60). Η συγγενής καντιντίαση αποτελεί αρκετά σπάνια κατάσταση, καθώς έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, λιγότερα από 100 περιστατικά τα τελευταία 40 χρόνια (66-67).



Εικόνα 18. Γενικευμένο εξάνθημα συγγενούς καντιντίασης σε νεογνό

Στοματοφαρυγγική καντιντίαση (oral thrush)

Αφορά κυρίως υγιή νεογνά και εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στο τέλος του πρώτου μήνα ζωής, προκαλώντας κυρίως δυσχέρεια σίτισης, λόγω τοπικού

άλγους (33). Μεταδίδεται στα νεογνά από τον κόλπο της μητέρας κατά τον τοκετό ή από επιμολυνθέντα αντικείμενα. Περίπου 2% έως 5% από τα φυσιολογικά νεογνά εμφανίζουν στοματική καντιντίαση, συνήθως μετά την 1^η εβδομάδα της ζωής (35). Οι βλάβες είναι συνήθως ανώδυνες υπό μορφή πλάκας με λευκή ή λευκοκίτρινη χροιά και καλύπτονται από κρεμώδες επίχρισμα (ψευδομεμβράνη), δίνοντας την εικόνα πηγμένου γάλακτος. Οι πλάκες αποσπώνται δύσκολα με το γλωσσοπίεστρο, αποκαλύπτοντας μια ερυθματώδη βάση ή ακόμη και μικροεστίες αιμορραγίας. Οι πλάκες αποτελούνται από το μύκητα *C.albicans*, από επιθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα, κερατίνη, καθώς και περιεχόμενο τροφών (38-40). Τα νεογνά με στοματοφαρυγγική καντιντίαση μπορεί να προκαλέσουν ακόμη και καντιντίαση της θηλής του μαστού στις θηλάζουσες μητέρες τους (68, 69).



Εικόνα 19. Oral thrush νεογνού

Συστηματική καντιντίαση

Η πιο σοβαρή μορφή νεογνικής καντιντίασης είναι η συστηματική καντιντίαση, η οποία αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στις μονάδες εντατικής νοσηλείας των νεογνών, καθώς αποτελεί το 3ο κατά σειρά αίτιο σηψαιμίας, όσον αφορά τα VLBW νεογνά. Εμφανίζεται περισσότερο κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 2ης και 6ης εβδομάδας της ζωής. Η θνητότητα που οφείλεται σε συστηματική καντιντίαση αφορά τα πρόωρα νεογνά σε ποσοστό 22-55% (40,70). Τα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι: ανησυχία, δυσκολία σίτισης, υπεργλυκαιμία, κοιλιακή διάταση, ερύθημα, λήθαργος, άπνοια, αναπνευστική δυσχέρεια και καταπληξία. Τα συμπτώματα, καθώς είναι μη ειδικά, δυσχεραίνουν τη διαφορική διάγνωση της συστηματικής λοίμωξης από άλλα παθογόνα και πιθανόν καθυστερούν την έναρξη κατάλληλης θεραπείας (71-

72). Η διάγνωση στηρίζεται στην απομόνωση στελέχους *Candida* από φυσιολογικά στερείρες περιοχές του σώματος, όπως το αίμα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), τα ούρα, το αρθρικό υγρό και το περιτόναιο (72-76). Η καντινταιμία είναι σχεδόν βέβαιη, όταν μια ή ακόμη καλύτερα δύο καλλιέργειες αίματος είναι θετικές (77-80). Η καλλιέργεια αίματος, αν και αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό μέσο για την οριστική επιβεβαίωση της *Candida*, εντούτοις παρουσιάζει φτωχή ευαισθησία. Όσον αφορά τη διάγνωση της διηθητικής καντιντίασης, η ευαισθησία της καλλιέργειας αίματος υπολογίζεται περίπου σε ποσοστό 29% όταν έχει προσβληθεί μόνο ένα όργανο από *Candida*, ενώ εκτινάσσεται σε 80% όταν 4 ή περισσότερα όργανα είναι προσβεβλημένα (81). Η συχνότητα της νεογνικής καντινταιμίας για τα VLBW νεογνά είναι 1,6-9%, ενώ για τα ELBW νεογνά είναι 4-15% (82-83). Η καντινταιμία σχετίζεται με καταστάσεις όπως η παρατεταμένη χορήγηση κεφαλοσπορινών 3^{ης} γενιάς ή καρβαπενέμης, η θρομβοκυτοπενία (<150.000 αιμοπετάλια/mm³) αλλά και η μικρή ηλικία κύησης (μικρότερη από 28 εβδομάδες) (81,84-85). Η θρομβοκυτοπενία αποτελεί σύνηθες εργαστηριακό εύρημα όσον αφορά τα VLBW νεογνά, τα οποία εκδηλώνουν σηψαιμία από μύκητες ή gram αρνητικά βακτήρια. Φαίνεται ότι τα αιμοπετάλια παίζουν βοηθητικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού εναντίον των μυκήτων (86). Η ανεύρεση θρομβοκυτοπενίας θεωρείται αρκετή για την έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιακής θεραπείας με αμφοτερικίνη B (85). Σε κάθε νεογνό το οποίο παρουσιάζει συνεχή μείωση των αιμοπεταλίων για παρατεταμένο διάστημα, ενώ ήδη βρίσκεται υπό αντιμικροβιακή αγωγή ευρέως φάσματος, πρέπει να τίθεται η υποψία της καντινταιμίας (87). Επίσης, η καντινταιμία σχετίζεται με την παρουσία περιφερικών ή κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Όταν διαπιστωθεί θετική καλλιέργεια αίματος για *Candida* κρίνεται αναγκαία η αφαίρεση ή έστω αντικατάσταση των κεντρικών αγγειακών καθετήρων (73,76, 88-89). Η καντινταιμία θεωρείται η δεύτερη κατά σειρά πιο συχνή νοσοκομειακή αιματογενής λοίμωξη στα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά, αλλά και στα παιδιά, με συχνότερο αίτιο τη *C.albicans* (90). Όσον αφορά την επίπτωση της καντινταιμίας στο παιδικό πληθυσμό της χώρας μας, ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατη πανελλήνια πολυκεντρική μελέτη σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν σε 7 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παίδων, όπου καταγράφηκαν 22 επεισόδια καντινταιμίας (6.4 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές) κατά την πενταετία 2005-2009 (91).

Η *Candida* μπορεί να προσβάλει διάφορα ζωτικά όργανα όπως η καρδιά, το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι νεφροί, το ήπαρ και οι οφθαλμοί. Η λοίμωξη του ΚΝΣ από *Candida* αποτελεί αρκετά σοβαρή επιπλοκή της συστηματικής καντιντίασης και παρουσιάζει υψηλή θνητότητα. Η διάγνωση τίθεται ύστερα από απομόνωση του μύκητα από το ΚΝΣ ή όταν συνυπάρχει καντινταιμία με πλειοκύτωση στο ΕΝΥ ($WBC > 45 \text{ κύτταρα/mm}^3$) (75,77). Είναι δυνατόν να προσβληθούν οι μήνιγγες, το εγκεφαλικό παρέγχυμα, οι κοιλίες του εγκεφάλου καθώς και τα εγκεφαλικά αγγεία (73,76, 88-89). Ο μύκητας ευθύνεται για τη δημιουργία αποστημάτων σε περίπτωση αποφρακτικού υδροκέφαλου, θρόμβωσης ή/και εγκεφαλομαλακίας (73,76). Τα απεικονιστικά ευρήματα της αξονικής τομογραφίας περιλαμβάνουν διάταση των κοιλιών, μικροεμβολικά φαινόμενα ή/και ενδοεγκεφαλικές αποτιτανώσεις (75). Πιθανές επιπλοκές της λοίμωξης αποτελούν η γνωσιακή και αναπτυξιακή καθυστέρηση, η απώλεια όρασης και ακοής και η εγκεφαλική παράλυση (71,77).

Τα συμπτώματα κατά την προσβολή του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακή διάταση, άπνοια και λήθαργο, ενώ τα πιο ειδικά περιλαμβάνουν καντιντουρία και ανουρία. Η νεφρική καντιντίαση μπορεί να εμφανιστεί με εικόνα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με ολιγουρία, ανουρία, καθώς και υπέρταση (73, 89, 92). Άλλες φορές παρατηρείται απόφραξη της νεφρικής πύελου με την ανάπτυξη νεφρικού μυκητώματος. Κάθε παιδί με συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος ή νευρογενή κύστη είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νεφρικής καντιντίασης (73). Η διάγνωση τίθεται ύστερα από θετική καλλιέργεια ούρων και πρέπει να συνοδεύεται άμεσα από υπέρηχο νεφρών. Ο υπέρηχος νεφρών αν και αποτελεί αρκετά χρήσιμη εξέταση στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, εν τούτοις αδυνατεί να καθορίσει τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς τα απεικονιστικά ευρήματα από τη προσβολή του μύκητα μπορεί να επιμένουν για αρκετό διάστημα ακόμα κι όταν δεν υπάρχει βιώσιμη *Candida*. Σε μερικά νεογνά χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση για τη λύση της αποφρακτικής ουροπάθειας ή την αποχέτευση του νεφρικού αποστήματος (86,89).

Η ενδοκαρδίτιδα αποτελεί σπάνια επιπλοκή της συστηματικής καντιντίασης, αλλά είναι πιθανή ακόμη και με την ανεύρεση μιας θετικής καλλιέργειας αίματος. Ο

κυριότερος παράγοντας κινδύνου θεωρείται ότι είναι η επιμόλυνση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (συνήθως στη δεξιά πλευρά) (82,93).

Η προσβολή των οφθαλμών περιλαμβάνει κυρίως την ενδοοφθαλμίτιδα και τη χοριορετινίτιδα. Κατά την οφθαλμοσκόπηση παρατηρούνται πάσχουσες περιοχές λευκοκίτρινης χροιάς στον αμφιβληστροειδή και στο υαλοειδές σώμα, αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή ή ακόμη και κηλίδες του Roth. Είναι δυνατόν να επέλθει απώλεια της όρασης και σπάνια καταρράκτης σε περίπτωση αποστήματος του φακού (73,94-95). Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας αποτελεί αρκετά συχνό εύρημα στα ELBW νεογνά, αυξάνοντας το κίνδυνο αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς, καθώς και άλλων οφθαλμολογικών διαταραχών. Η καντινταιμία, μάλλον, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας (72, 78-79,96).

Η οστεομυελίτιδα και η σηπτική αρθρίτιδα από *Candida* θεωρούνται σπάνιες καταστάσεις που μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες μετά την επιτυχή θεραπεία της νεογνικής καντιντίασης. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει οστικά άλγη, καθώς και δυσχέρεια στην κίνηση των κάτω άκρων. Η διάγνωση στηρίζεται στην απομόνωση του μύκητα από το αρθρικό υγρό με θετικές καλλιέργειες (41, 97).

Η θνησιμότητα της νεογνικής καντιντίασης αυξάνει όταν συνυπάρχουν επιπλοκές από τον οφθαλμό, την καρδιά και την κοιλιακή χώρα (94-95). Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη των Benjamin και συνεργατών, όπου μελετήθηκε η νεογνική καντιντίαση σε 1515 νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1000 gr από 19 νοσηλευτικά κέντρα, διαπιστώθηκε ότι απεβίωσε το ένα τρίτο των νεογνών με συστηματική καντιντίαση και σχεδόν 60% των νεογνών στα οποία απομονώθηκε *Candida* σε περισσότερες από μια ανατομικές θέσεις στείρες φυσιολογικά (57).

Παράγοντες κινδύνου νεογνικής καντιντίασης

Ο αποικισμός με *Candida* θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός στην ανάπτυξη της λοίμωξης (62,74-75,91, 98-101). Τα πρόωρα νεογνά και ιδιαίτερα τα VLBW νεογνά αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 32 εβδομάδες είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τα τελειόμηνα νεογνά (77,84). Αυτό

πιθανώς οφείλεται στην ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και στην ανεπάρκεια του φραγμού τόσο της επιδερμίδας, όσο και του γαστρεντερικού σωλήνα (101). Η επίπτωση της νεογνικής καντιντίασης μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης, αλλά και το βάρος γέννησης. Έτσι πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης 23-24, 25-27 και ≥ 28 εβδομάδες κύησης εμφανίζουν καντιντίαση σε ποσοστό 10-20%, 5-10% και $<5\%$ αντίστοιχα. Νεογνά με βάρος γέννησης < 750 γρ, 750-1000γρ και >1000 γρ εμφανίζουν καντιντίαση σε ποσοστό $>10\%$, 5-10% και $<5\%$ αντίστοιχα (102). Το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση αποτελεί ένδειξη ανωριμότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και ευπαθών φυσιολογικών φραγμών. Τα ουδετερόφιλα των πρόωρων νεογνών αν και δεν εμφανίζουν ποσοτική διαφορά σε σχέση με αυτά των ενηλίκων, εν τούτοις παρουσιάζουν διαφορές όσον αφορά τη λειτουργικότητα και την κινητοποίηση τους κατά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Η ουδετεροπενία στα πρόωρα νεογνά προκύπτει πιο γρήγορα με την άμεση κατανάλωση των μικρών αποθεμάτων του μυελού των οστών (40). Η χρήση των αντιβιοτικών αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Φαίνεται ότι η παρατεταμένη χρήση των κεφαλοσπορινών 3ης γενιάς αυξάνει την επίπτωση καντινταϊμίας (85, 103). Σε μεγάλη προοπτική μελέτη των Saiman και συνεργατών (99) σε νεογνά νοσηλευόμενα σε ΜΕΝΝ αναφέρονται οι εξής παράγοντες κινδύνου για νεογνική καντιντίαση: αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος, διασωλήνωση, ηλικία κύησης μικρότερη από 32 εβδομάδες, μακρά διάρκεια νοσηλείας άνω των 7 ημερών, παρεντερική διατροφή, χρήση καθετήρων καθώς και χορήγηση H_2 αντισταμινικών. Τα H_2 αντισταμινικά φάρμακα αυξάνουν το γαστρικό pH δημιουργώντας έτσι το ιδανικό περιβάλλον για την ανάπτυξη της *Candida*, που εξαπλώνεται από την περιοχή του εντέρου στο στόμαχο (73, 103). Σε μελέτη του D. Kaufman (104) συνάγεται το συμπέρασμα ότι η χορήγηση περισσότερων από δυο αντιβιοτικών σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 32 εβδομάδες αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου, ενώ ακολουθούν η χρήση κορτικοστεροειδών, η χορήγηση H_2 αντισταμινικών, η παρεντερική διατροφή, η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η διαταραχή της συνέχειας του δέρματος, η δερματίτιδα, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και οι χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα.

Αποικισμός νεογνών με *Candida*

Γενικά αποικισμός είναι η παρουσία ενός μικροοργανισμού εντός ή στην επιφάνεια του ξενιστή, ο οποίος έχει τη δυνατότητα αύξησης και πολλαπλασιασμού, χωρίς να δημιουργεί κλινικά συμπτώματα ή οποιαδήποτε ανοσιακή απάντηση εκ μέρους του ξενιστή (53). Υπό φυσιολογικές συνθήκες το νεογνό με τον τοκετό μετακομίζει από το προστατευμένο στείρο περιβάλλον εντός της μήτρας στο εξωτερικό μη στείρο περιβάλλον. Το νεογνό αποκτά τη φυσιολογική χλωρίδα του κατά τη διάρκεια του τοκετού με τη δίοδο από το γεννητικό σωλήνα της μητέρας του και στη συνέχεια μετά τον τοκετό κατά την επαφή του με άλλους ανθρώπους ή με αντικείμενα του περιβάλλοντος (53).

Ο αποικισμός των νεογνών έχει μελετηθεί κυρίως σε λιποβαρή και πρόωρα νεογνά τα οποία νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN). Αποικισμός από το μύκητα ορίζεται αδρά η απομόνωση είδους *Candida* από μια τουλάχιστον καλλιέργεια ρουτίνας κατά τη διάρκεια νοσηλείας. Το κλειδί στη διαδικασία αποικισμού του μύκητα φαίνεται να είναι η προσκόλληση του μύκητα στο ξενιστή. Ανάλογα με τον αριθμό των μικροοργανισμών του μύκητα, την επιθετικότητα του είδους *Candida* και την αμυντική απάντηση του ξενιστή, μπορεί να σχηματιστούν επιφανειακά αποστημάτια, ή να συμβεί περαιτέρω διείσδυση του μύκητα σε βαθύτερους ιστούς και όργανα. Μια σειρά από παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τη ροή των εξελίξεων. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ενισχύουν την έκφραση των CR3 υποδοχέων στο μύκητα, τα στεροειδή αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων του μύκητα, ενώ το γενετικό υλικό του ξενιστή παρουσιάζει διαφορετική έκφραση του INT-1 adhesin γονιδίου. Επίσης, καθοριστικοί παράγοντες αποτελούν ο βαθμός υγρασίας του περιβάλλοντος, το είδος *Candida* (το είδος *C.albicans* έχει μεγαλύτερη ικανότητα προσκόλλησης από τα είδη *C.tropicalis* και *C.glabrata*), καθώς και η διαφορετική ικανότητα των ειδών και στελεχών να σχηματίζουν βιοϋμένια στους φλεβικούς καθετήρες (105).

Ο αποικισμός με *Candida* είναι συχνότερος όσο πιο μικρή είναι η ηλικία κύησης των πρόωρων (105). Γενικά, οι μύκητες αποικίζουν 10-60% των πρόωρων νεογνών, από τα οποία για τις μισές περιπτώσεις ευθύνεται κάποιο στέλεχος *Candida*,

με κυριότερο εκπρόσωπο το είδος *C.albicans* (75%) (40). Περίπου 60% των VLBW νεογνών θα αποικιστούν μέσα στο πρώτο μήνα ζωής τους κατά τη νοσηλεία τους στη MENN, ενώ 21% από αυτά θα αναπτύξουν τελικά καντιντίαση (58,83). Η πλειονότητα (85%) αυτών των αποικισμένων VLBW νεογνών αποκτά το μύκητα, μέσω οριζόντιας μετάδοσης, ενώ τα υπόλοιπα (15%) νεογνά αποκτούν τη *Candida* από τη μητέρα τους, μέσω κάθετης μετάδοσης (58).

Στα πρόωρα νεογνά τα οποία νοσηλεύονται σε MENN τις πιο συχνές θέσεις αποικισμού αποτελούν το γαστρεντερικό σύστημα, το ουροποιητικό σύστημα, το δέρμα, το κεντρικό νευρικό σύστημα και ο ενδοτραχειακός σωλήνας ή οποιαδήποτε άλλη μηχανική συσκευή υποστήριξης. Ανάλογα με τη διάρκεια νοσηλείας του νεογνού διαπιστώνεται και διαφορετική θέση αποικισμού, με αποτέλεσμα κατά την πρώτη εβδομάδα νοσηλείας στη MENN να παρατηρείται συχνότερα αποικισμός του δέρματος, τη δεύτερη εβδομάδα νοσηλείας να παρατηρείται κυρίως αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος και την τρίτη εβδομάδα να αποικίζεται το αναπνευστικό σύστημα (58,105).

Το χρονικό διάστημα που παρατηρείται σε μεγαλύτερο ποσοστό ο αποικισμός των πρόωρων νεογνών στη MENN, ανεξάρτητα από τη θέση του σώματος, είναι από τη 14η έως την 28η ημέρα της ζωής και αφορά κυρίως την οριζόντια μετάδοση. Η πρώτη εβδομάδα της ζωής αποτελεί την περίοδο όπου δεν έχουν προστεθεί ακόμη αρκετοί παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από *Candida*. Το νεογνό είναι πιθανότερο να αποικιστεί μεταξύ 14ης και 35ης ημέρας ζωής, όταν πλέον εκτεθεί σε ευρέως φάσματος αντιβιοτική αγωγή, σε ολική παρεντερική διατροφή και σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για επικείμενη καντιντίαση (58,105).

Αναφέρεται αποικισμός των νεογνών που εισάγονται σε MENN σε ποσοστό μέχρι 50% στο τέλος της 1ης εβδομάδας και αντίστοιχα έως και 65% περί την 4η εβδομάδα της ζωής (70).

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι μύκητες, ως ευκαρυωτικοί οργανισμοί, παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με τα ανθρώπινα κύτταρα, με αποτέλεσμα τη δυσκολία στην παρασκευή ειδικών φαρμάκων που διαθέτουν εκλεκτική δράση έναντι των κυττάρων του μύκητα, χωρίς να καταστρέφουν παράλληλα τα ανθρώπινα κύτταρα (35). Αρχικά, η θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων καθορίζεται ανάλογα με το είδος της λοίμωξης. Έτσι, η επιφανειακή λοίμωξη αντιμετωπίζεται επιτυχώς με τοπική θεραπεία από διάφορα αντιμυκητιακά φάρμακα. Για τη συστηματική μυκητίαση χρησιμοποιούνται φάρμακα είτε από το στόμα, είτε ενδοφλέβια. Υπάρχουν 4 βασικές κατηγορίες αντιμυκητιακών φαρμάκων (35,106):

α) **Τα πολυένια**, στα οποία ανήκουν η νυστατίνη, η δεοξυχολική αμφοτερικίνη B (D-AmB) καθώς και οι λιπιδιακές μορφές αμφοτερικίνης, οι οποίες είναι η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη B (L-AmB, Ambisome), η λιπιδιακή αμφοτερικίνη B (ABLC, Abelcet) και το κολλοειδές διάλυμα της (ABCD). Η L-AMB είναι ένα λιπόσωμα, διαμέτρου 55-75 nm, το οποίο περιέχει ένα μόριο αμφοτερικίνης B (AMB) ανά 9 μόρια λιπιδίων. Το λιπιδιακό σύμπλεγμα ABLC αποτελείται από ένα μόριο AMB και από 2 φωσφολιπίδια, ενώ το κολλοειδές διάλυμα ABCD περιέχει δισκίομορφα σωματίδια (107). Τα πολυένια έχουν μυκητοκτόνο δράση και αποτελούν την παλαιότερη κατηγορία αντιμυκητιακών φαρμάκων. Η δεοξυχολική αμφοτερικίνη B θεωρείται το παλαιότερο αντιμυκητιακό φάρμακο για συστηματική χορήγηση καθώς η χρήση της χρονολογείται από τη δεκαετία του 1950.

β) **Τα ανάλογα των πυριμιδών** (δεκαετία '50), με σημαντικότερο εκπρόσωπο τη 5-φλουκυτοσίνη (5-FC), η οποία μεταβολίζεται κυρίως στη 5-φλουορακίλη (5-FU) και εν συνεχεία σε άλλους μεταβολίτες, δρώντας τελικά στην αναστολή της σύνθεσης του DNA και του RNA του μύκητα (108).

γ) **Οι αζόλες**, στις οποίες ανήκουν οι ημιδαζόλες και οι τριαζόλες. Στην υποομάδα των ημιδαζολών (δεκαετία '70) ανήκουν η μικοναζόλη, η κετοконаζόλη, καθώς και η κλοτριμαζόλη. Οι τριαζόλες διαχωρίζονται σε τριαζόλες 1ης γενιάς (φλουконаζόλη και ιτρακοναζόλη) που χρησιμοποιούνται από τη δεκαετία '80 και σε τριαζόλες 2ης γενιάς (βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, ραβουκοναζόλη) που χρησιμο-

ποιούνται από τη δεκαετία '90. Οι ημιδαζόλες, εκτός από τη κετοконаζόλη, έχουν θέση στη θεραπεία των επιφανειακών μυκητιάσεων, ενώ οι τριαζόλες χορηγούνται κυρίως στη συστηματική καντιντίαση (108). Ο μηχανισμός της δράσης τους στηρίζεται στη σύνδεση του μορίου του φαρμάκου με την εργοστερόλη (συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης του μύκητα) με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, την έξοδο του κυτταροπλασματικού περιεχομένου από το κύτταρο και τον επερχόμενο κυτταρικό θάνατο. Οι τριαζόλες αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου 14-α-διμεθυλάσης της λανοστερόλης (που εξαρτάται από το κυτόχρωμα P450). Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο στη διαδικασία μετατροπής της λανοστερόλης σε εργοστερόλη, η οποία αποτελεί βασικό στοιχείο του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα (109-110).

δ) **Οι εχινοκανδίνες** είναι ημισυνθετικά κυκλικά λιποπεπτίδια τα οποία ανακαλύφθηκαν κατά τη δεκαετία του '70. Σε αυτές ανήκουν η κασποφουγκίνη (caspofungin), η μικαφουγκίνη (micafungin), η ανιδουλαφουγκίνη (anidulafungin) και η αμινοκανδίνη (aminocandin). Αναστέλλουν τη σύνθεση της β-1,3-D-γλυκάνης, η οποία θεωρείται απαραίτητη για την ανθεκτικότητα του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα, με αποτέλεσμα την ωσμωτική ευθραυστότητα και τελικά τη λύση και τον κυτταρικό θάνατο. Είναι μυκητοκτόνα έναντι των ειδών *Candida*, συμπεριλαμβανομένων και των ανθεκτικών στη φλουконаζόλη στελεχών (111-112). Εμφανίζουν ικανοποιητική δράση έναντι των βιοϋμενίων που παράγονται από τα διάφορα είδη *Candida*, ενώ η ανάπτυξη αντοχής είναι σπάνια, παρά την εκτεταμένη χρήση τους (111).

Τέλος, υπάρχουν και άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα όπως η γκριζεοφουλβίνη, η τερβιναφαίνη (παρεμβαίνει στη σύνθεση της εργοστερόλης) και η νικκομυκίνη (αναστέλλει τη σύνθεση της χιτίνης, η οποία αποτελεί συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος) (35).

Η οδός χορήγησης του φαρμάκου και η απέκκριση του από τον ανθρώπινο οργανισμό αποτελούν σημαντικά κριτήρια για την επιλογή του κατάλληλου αντιμυκητιακού φαρμάκου. Μερικά φάρμακα είναι διαθέσιμα μόνο για ενδοφλέβια χρήση (π.χ. κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη, ανιδουλαφουγκίνη, αμφοτερικίνη Β), μερικά

μόνο για χρήση από το στόμα (π.χ. φλουκυτοσίνη) και άλλα για χρήση είτε από το στόμα, είτε ενδοφλέβια (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη) (106).

Το ιδανικό αντιμυκητιακό φάρμακο για νεογνική χρήση θα πρέπει να διαθέτει σημαντική δραστηριότητα έναντι των βιοϋμενίων του μύκητα, δυνατότητα χρήσης ως μονοθεραπεία, καλή ανοχή και λίγες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Επίσης να έχει την ικανότητα αποτελεσματικής δράσης έναντι ανθεκτικών στελεχών *Candida*, όπως *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, τα οποία μπορεί να προκύψουν από τη χρήση της φλουκοναζόλης. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη ιδιαίτεροι παράμετροι στα νεογνά που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των αντιμυκητιακών, όπως η ταχύτερη νεφρική κάθαρση, ο μικρότερος όγκος λιπώδη ιστού και ο μεγαλύτερος όγκος υγρών σώματος σε σχέση με τους ενήλικες (113). Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα στην αντιμετώπιση της νεογνικής μυκητίασης είναι η αμφοτερικίνη Β (AmB) και η φλουκοναζόλη, ενώ νέα φάρμακα είναι πλέον διαθέσιμα (106).

Η αμφοτερικίνη Β αποτελεί εδώ και χρόνια το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της συστηματικής καντιντίασης (59, 61, 80, 85,114-117). Όταν η δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β χορηγείται ενδοφλέβια είναι καλά ανεκτή και εμφανίζει ικανοποιητική απορρόφηση από τους ιστούς, χωρίς οξεία τοξικότητα (117). Όλα τα παράγωγα της AMB διαχέονται στο ΚΝΣ (χωρίς να διεισδύουν στο ΕΝΥ), με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της αιματογενούς καντιντιασικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας (113). Έχει παρατηρηθεί ότι αποβάλλεται γρηγορότερα στα βρέφη και στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Οι κύριες παρενέργειες της AMB είναι η μυελοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα, αλλά έχουν αναφερθεί επίσης υποκαλιαίμια, υπονατρίαίμια, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, υποαλβουμιναιμία, ηπατοτοξικότητα, αναιμία (75,77,118). Στα βρέφη και τα παιδιά παρατηρείται μικρότερη νεφροτοξική δράση (109, 112). Η ημερήσια δόση για τη νεογνική καντιντίαση είναι 1 mg/kg που χορηγείται αργά σε διάστημα 2-4 ωρών (73, 114). Σε ασθενείς με νεφρική έκπτωση ή δυσανεξία στη AMB χορηγούνται οι λιπιδιακές μορφές AMB (amphotericin B lipid complex, liposomal amphotericin B, amphotericin B colloidal dispersion), οι οποίες θεωρούνται λιγότερο τοξικές (μειωμένη νεφροτοξικότητα) και έχουν χρησιμοποιηθεί σε νεογνά με ενθαρρυντικά

αποτελέσματα (73,116). Η προτεινόμενη δόση της L-AmB για τα νεογνά είναι 3-5mg/kg ημερησίως (114).

Η φλουκυτοσίνη (5-fluorocytosine, 5-FC) παρουσιάζει εξαιρετική κατανομή τόσο στους ιστούς, όσο και στα υγρά του ανθρώπινου σώματος. Διεισδύει στο ENY, ενώ παρουσιάζεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα ούρα, καθώς αποβάλλεται από το ουροποιητικό σύστημα αναλλοίωτο σε ποσοστό 90%. Δεν προτείνεται ως μονο-θεραπεία, καθώς αναπτύσσεται γρήγορα ανοχή των στελεχών *Candida* έναντι στο φάρμακο (59,75,77,108,117). Ωστόσο, εμφανίζει συνεργική δράση με την AMB, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται περιστασιακά αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νεογνικής καντιντιασικής μηνιγγίτιδας (75). Επίσης για τη θεραπεία της ενδοοφθαλμίτιδας, έχει χρησιμοποιηθεί ενδοφθάλμια AMB και 5-FC για 20 ημέρες σε συνδυασμό με ενδοφλέβια AMB (94). Η προτεινόμενη δόση της 5-FC όσον αφορά τα νεογνά είναι 25-100 mg/kg, κάθε 8 ώρες, ενώ για τα βρέφη με ηλικία μεγαλύτερη του ενός μήνα ζωής είναι 100-150 mg/kg/day, κάθε 6 ώρες (113). Χρησιμοποιείται κυρίως από το στόμα, αλλά είναι διαθέσιμο και για ενδοφλέβια χρήση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ποικίλει στα νεογνά, αλλά συνήθως είναι περίπου 8 ώρες. Μεταβολίζεται στο τοξικό μεταβολίτη 5-φλουορακίλη και μπορεί να προκαλέσει μυελοκαταστολή (117). Επιπλέον μειονέκτημα του φαρμάκου αποτελεί η ευρεία διακύμανση των επιπέδων του στο αίμα. Η φλουκυτοσίνη σπάνια χρησιμοποιείται σε νεογνά, λόγω της αμφίβολης αποτελεσματικότητας του φαρμάκου στα νεογνά, του μικρού θεραπευτικού εύρους της, της ανάγκης για στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα, της τοξικότητας του, καθώς και της ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών του μύκητα.

Η φλουκοναζόλη αποτελεί το δεύτερο φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία της νεογνικής καντιντίασης μετά την αμφοτερικίνη B, εξαιτίας του ευρέως φάσματος δράσης της εναντίον των στελεχών *Candida*, αλλά και των ελάχιστων παρενεργειών της (112). Η φλουκοναζόλη, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως και ως προφύλαξη, έχει περιορισμένη ή καθόλου δραστηριότητα έναντι ορισμένων στελεχών *Candida*, αλλά και έναντι των βιοϋμενίων (118). Μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλέβια, είτε από το στόμα, παρουσιάζοντας εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μεταβολίζεται στους νεφρούς και χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις του

ουροποιητικού συστήματος, καθώς εμφανίζεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα ούρα (10-20 φορές υψηλότερες από αυτές στο πλάσμα). (109,117, 119-120). Τα νεογνά εμφανίζουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής του φαρμάκου καθώς και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής σε σχέση με τους ενήλικες. Έτσι, η φλουκοναζόλη αποτελεί το φάρμακο εκλογής στην προφυλακτική αγωγή, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής που διαθέτει (119-120).

Η συνιστώμενη δόση στη διηθητική νεογνική καντιντίαση είναι 12mg/kg την ημέρα, για 3 εβδομάδες (114). Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής, είναι πιθανό να καθυστερήσει για μέρες η επίτευξη του επιπέδου θεραπευτικής συγκέντρωσης στο αίμα, με αποτέλεσμα να συστήνεται, αρχικά, δόση εφόδου 25mg/kg (108,121). Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η αναιμία και θρομβοκυτοπενία (73). Είναι πιθανή η επίδραση της φλουκοναζόλης στην ηπατική λειτουργία με αποτέλεσμα την ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται προσεκτική προσέγγιση, προς αποφυγή ηπατοτοξικότητας (73,109). Η φλουκοναζόλη αποτελεί σημαντικό φάρμακο εναντίον της *Candida*, καθώς θεωρείται φάρμακο εκλογής για την εμπειρική αντιμυκητιακή θεραπεία σε νεογνά όπου τίθεται υποψία λοίμωξης από *Candida*. Σε προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, αναδείχτηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης ενδοφλέβια σε πρόωρα E.L.B.W νεογνά για τις πρώτες 6 εβδομάδες της ζωής εμποδίζει τον αποικισμό και τη διεισδυτική μυκητιασική λοίμωξη. Η δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 3mg/kg κάθε 72 ώρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων ζωής, στη συνέχεια κάθε 48 ώρες κατά τη διάρκεια της τρίτης και τέταρτης εβδομάδας και μετά μια φορά την ημέρα για τις τελευταίες δυο εβδομάδες (122). Η φλουκοναζόλη εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία έναντι της *C.albicans* (122). Η προφύλαξη με φλουκοναζόλη σε πρόωρα και κυρίως E.L.B.W νεογνά έχει μελετηθεί δίνοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην μείωση συχνότητας της καντινταιμίας, καθώς και του ποσοστού θνητότητας, ενώ φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή προσέγγιση (122-124). Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη των Kaufman και συνεργατών δεν παρατηρήθηκαν μακροχρόνιες παρενέργειες, ούτε διαταραχές στην νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών έως και 10 ετών (125). Με τη διάθεση της φλουκοναζόλης στη φαρέτρα της αντιμυκητιακής προφύλαξης, τίθεται η ανησυχία για την ανάπτυξη αντοχής στο φάρμακο, καθώς ήδη ορισμένα στελέχη, όπως *C.glabrata* και κυρίως *C.krusei*, εμφανίζουν ανθεκτικότητα στη φλουκοναζόλη

(70, 116, 122). Σε περιπτώσεις όπου εμφανίζεται ανθεκτικότητα του μύκητα στη φλουκοναζόλη συνιστάται η χρήση της AMB (116) ή εναλλακτικά η συνχορήγηση φλουκοναζόλης με φλουκυτοσίνη (126-127). Αναφέρεται περίπτωση ενός πρόωρου νεογνού με περιτονίτιδα από *Candida glabrata*, που θεραπεύτηκε επιτυχώς με τον παραπάνω συνδυασμό φαρμάκων (124).

Η ποσακοναζόλη (posaconazole) ανήκει στις τριαζόλες δεύτερης γενιάς με ευρύ φάσμα δράσης. Είναι διαθέσιμη για χρήση από το στόμα, ενώ η ενδοφλέβια μορφή της είναι υπό έρευνα. Το νέο φάρμακο φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στις περιπτώσεις που είναι ανθεκτικές σε άλλου είδους αντιμυκητιακή αγωγή. Αναφέρεται η επιτυχής χορήγηση της σε 2 νεογνά με βάρος γέννησης 610gr και 580gr, τα οποία είχαν λοίμωξη από Ασπέργιλλο, ανθεκτική σε άλλα φάρμακα (121). Όσον αφορά την ιτρακοναζόλη, η χρήση της στη νεογνική και παιδική ηλικία είναι υπό διερεύνηση, καθώς υπάρχουν περιορισμένες φαρμακοκινητικές μελέτες σε βρέφη και σε παιδιά μεγαλύτερα από 6 μηνών (113, 128-130).

Η βορικοναζόλη ανήκει στις τριαζόλες τρίτης γενιάς και αποτελεί συνθετικό παράγωγο της φλουκοναζόλης. Έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα και διαθέτει ευρύ φάσμα δραστηριότητας έναντι των ειδών *Candida*, συμπεριλαμβανομένων των *C.glabrata* και *C.krusei*, τα οποία αναδεικνύονται ανθεκτικά στελέχη στη φλουκοναζόλη(115). Είναι διαθέσιμη τόσο για ενδοφλέβια χρήση, όσο και για *per os* χορήγηση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και κατανέμεται στο ΚΝΣ, στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σπλήνα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν οπτικές διαταραχές, τρανσαμιναιμία και φωτοευαισθησία του δέρματος (109,112). Έχει λάβει έγκριση χρήσης σε ενήλικες (128-129). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για χρήση στα νεογνά και υπάρχει υπόνοια ότι μπορεί να επηρεάζει το νεογνικό αμφιβληστροειδή (130). Ωστόσο, έχει χορηγηθεί ενδοφλέβια βορικοναζόλη σε πρόωρο βρέφος ηλικίας κάτω των 3 μηνών το οποίο έπασχε από συστηματική μυκητίαση ανθεκτική στη φλουκοναζόλη (131). Υπάρχει αναφορά για δόση 3.4-14.7 mg/kg, ανά 12 ώρες σε πρόωρα νεογνά (113). Σύμφωνα με μελέτες σε μεγαλύτερα παιδιά προτείνεται δόση 9 mg/kg κάθε 12 ώρες για τις δυο πρώτες δόσεις και μετά δόση 8mg/kg, κάθε 12 ώρες, με συνεχή έλεγχο των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα (121). Η βορικοναζόλη όπως και η φλουκυτοσίνη παρουσιάζουν περιορισμένη χρήση λόγω μεγάλης τοξικότητας (118).

Νεότερες τριαζόλες σε εξέλιξη αποτελούν η ισαβουκοναζόλη (isavuconazole) και η αλμπακοναζόλη (albiconazole). Εμφανίζουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και είναι δραστικές έναντι ευρέως φάσματος μυκήτων (112).

Νεότερα αντιμυκητιασικά φάρμακα αποτελούν οι εχινοκανδίνες, οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία των μυκητοκτόνων έναντι των ειδών *Candida*. Τα φάρμακα αυτά έχουν λάβει έγκριση για χρήση σε ενήλικες ασθενείς (97,129). Οι εχινοκανδίνες είναι χρήσιμες σε νεογνά όπου υπάρχει λοίμωξη από λιγότερο συχνά είδη *Candida* (*C.lipolytica*, *C.krusei*), είτε από ανθεκτικά στελέχη *Candida* σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα (113). Η μिकाφουγκίνη είναι το μοναδικό φάρμακο της κατηγορίας της που έχει ένδειξη χορήγησης ως προφύλαξη και αποτελεί τη μοναδική εχινοκανδίνη που έχει λάβει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση σε νεογνά, σε δόση 10 mg/m²/day την ημέρα (118,121). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων προτείνει τη χορήγηση μिकाφουγκίνης, όταν είναι αδύνατη η χρήση άλλου φαρμάκου. Η σύσταση για την επιλεκτική χρήση του φαρμάκου βασίζεται στην παρατήρηση αυξημένης συχνότητας ηπατικών όγκων σε πειραματόζωα που έλαβαν μिकाφουγκίνη μακροχρόνια (102). Σε παιδιά και σε εφήβους κάτω των 16 ετών έχει ένδειξη για τη θεραπεία της συστηματικής καντιντίασης, αλλά και για τη προφύλαξη έναντι στελεχών *Candida* σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση, καθώς και σε ασθενείς με αναμενόμενη ουδετεροπενία για περισσότερες από 10 ημέρες. Η επιτυχία της μिकाφουγκίνης οφείλεται στην αποτελεσματικότητα έναντι ανθεκτικών στελεχών *Candida* (*C.glabrata*), που προκύπτουν μετά από έκθεση σε φλουκοναζόλη, καθώς και στην αποτελεσματική δράση της έναντι των βιοϋμενίων. Επίσης, σε περίπτωση αδυναμίας απομάκρυνσης του κεντρικού φλεβικού καθετήρα η μिकाφουγκίνη θεωρείται ιδανικό φάρμακο εκλογής (118).

Όσον αφορά τις άλλες εχινοκανδίνες, η κασποφουγκίνη διαθέτει ευρύ φάσμα δράσης έναντι των κυριότερων κλινικά ειδών *Candida*(130), ενώ η ανιδουλαφουγκίνη εμφανίζει αρκετά ασφαλές θεραπευτικό προφίλ στους ενήλικες (112). Ήδη από το 2007, αναφέρεται η επιτυχής αντιμετώπιση καντινταιμίας με χρήση κασποφουγκίνης σε πρόωρο νεογνό από στέλεχος *C.albicans* με αντοχή στη φλουκοναζόλη και στη βορικοκοναζόλη (132). Σύμφωνα με στοιχεία από μικρού μεγέθους φαρμακοκινητικές μελέτες, φαίνεται ότι η έκθεση των νεογνών σε δόση 25mg/m²/day κασποφουγκίνης

ισοδυναμεί με δόση 50mg/day των ενηλίκων. Όσον αφορά την ανιδουλαφουγκίνη η έκθεση των νεογνών σε δόση 0.75mg/kg/day έως 1.5mg/kg/day ισοδυναμεί με δόση 50-100mg/day των ενηλίκων αντίστοιχα (109, 133). Συγκεντρωτικά όλα τα αντιμυκητιακά φάρμακα και η προτεινόμενη δοσολογία τους για χρήση σε νεογνά, σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, φαίνονται στον πίνακα 2 (102, 109, 113-114, 121).

Πίνακας 2. Δόσεις αντιμυκητιακών φαρμάκων σε νεογνά

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ	ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ
Δεοξυχολική Αμφοτερικίνη B (D-AmB)	1mg/kg/day	NAI
Liposomal amphotericin B (L-AmB)	3mg/kg/day (2.5-7 mg/kg/day)	ΌΧΙ
Amphotericin B lipid complex	5mg/kg/day (2.5-5 mg/kg/day)	NAI
Φλουκυτοσίνη	25-100mg/kg/day	ΟΧΙ
Φλουκοναζόλη	25mg/kg/day (δόση εφόδου) 12mg/kg/day (θεραπευτική δόση) 6mg/kg (προφύλαξη), 2 φορές την εβδομάδα	NAI
Βορικοναζόλη	9 mg/kg/12ώρες (2 πρώτες δόσεις), 8mg/kg/12ώρες	ΌΧΙ
Ποσακοναζόλη	Άγνωστο	ΌΧΙ
Μικαφουγκίνη	10 mg/kg/day (4-10 mg/m ² /day)	NAI
Κασποφουγκίνη	25 mg/m ² /day	NAI
Ανιδουλαφουγκίνη	1.5 mg/kg/day	NAI

Η διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 14 έως 21 ημέρες, ανάλογα με τη κλινική εικόνα του νεογνού και τον εργαστηριακό έλεγχο με καλλιέργειες αίματος (114, 116). Όταν διαπιστωθεί βελτίωση της κλινικής εικόνας καθώς και πολλαπλές

αρνητικές καλλιέργειες αίματος δε χρειάζεται θεραπεία πέραν των 21 ημερών (129-130). Εντούτοις, εάν παραμένει θετική καλλιέργεια αίματος την 7η ημέρα θεραπείας, τότε είναι δόκιμη η προσθήκη δεύτερου αντιμυκητιακού φαρμάκου (108). Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων (2009), για την αντιμετώπιση της καντιντίασης, η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας για τη νεογνική καντιντίαση είναι 3 εβδομάδες (114). Σύμφωνα με τις ίδιες οδηγίες, για τα νεογνά με διηθητική καντιντίαση συστήνεται η χορήγηση D-AmB σε δόση 1 mg/kg την ημέρα, ενώ αν αποκλειστεί η συμμετοχή του ουροποιητικού συστήματος, μπορεί να χορηγηθεί L-AmB σε δόση 3 mg/kg έως και 5 mg/kg την ημέρα. Η φλουκοναζόλη αποτελεί εναλλακτική θεραπεία σε δόση 12mg/kg την ημέρα. Όταν υπάρχουν θετικές καλλιέργειες από τα ούρα ή από άλλα σωματικά υγρά, τότε κρίνεται απαραίτητη η οσφυονωτιαία παρακέντηση, ο οφθαλμολογικός έλεγχος του αμφιβληστροειδή και ο απεικονιστικός έλεγχος του ήπατος, του σπλήνα και του ουροποιητικού συστήματος, ενώ συστήνεται η αφαίρεση κεντρικών ενδαγγειακών καθετήρων. Οι εχινοκανδίνες χρησιμοποιούνται με φειδώ σε περιπτώσεις όπου παρουσιάζεται ανθεκτικότητα ή τοξικότητα στη χρήση της φλουκοναζόλης ή της δεοξυχολικής αμφοτερικίνης B. Επίσης, σε MENN που παρατηρείται αυξημένη συχνότητα διεισδυτικής καντιντίασης πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης σε νεογνά με βάρος γέννησης κάτω των 1000gr.

Η νεογνική καντιντίαση μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα σε απειλητική για τη ζωή κατάσταση, με αποτέλεσμα η θεραπεία για τη νεογνική καντιντίαση αρκετές φορές να γίνεται εμπειρικά με βάση κυρίως την κλινική εικόνα, χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση. Έτσι, όταν τίθεται υποψία συστηματικής καντιντίασης γίνεται έναρξη εμπειρικής θεραπείας το ταχύτερο δυνατό και συγκεκριμένα σε νεογνά με ανεξήγητη θρομβοπενία (οποιασδήποτε ηλικίας κύησης), σε νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερης από 25 εβδομάδες (ανεξάρτητα από τον αριθμό των αιμοπεταλίων), καθώς και σε νεογνά με ηλικία κύησης μεταξύ 25 και 27 εβδομάδων, χωρίς θρομβοπενία, τα οποία έχουν λάβει θεραπεία με κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς και καρβαπενέμη για 7 συνεχείς ημέρες (81,87).

Θεραπεία αιδοιοκολπικής καντιντίασης κατά τη κύηση

Η τοπική θεραπεία με τις αζόλες και κυρίως με την κλοτριμαζόλη για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής αιδοιοκολπικής καντιντίασης θεωρείται η θεραπεία εκλογής, καθώς αποτελούν ασφαλή επιλογή σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Η τοπική χρήση προκαλεί την ελάχιστη συστηματική απορρόφηση με αποτέλεσμα το χαμηλό κίνδυνο για το έμβρυο. Η θεραπεία των 7 ημερών κρίνεται αποτελεσματικότερη, σε σχέση με τα θεραπευτικά σχήματα για 3 ή 6 ημέρες. Δεύτερη θεραπευτική επιλογή αποτελεί η χορήγηση φλουκοναζόλης από το στόμα σε εφάπαξ δόση των 150mg, καθώς για τις μεγαλύτερες δόσεις έχει αναφερθεί πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών. Τέλος, ασφαλής θεωρείται και η τοπική χρήση νυστατίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, σε δόση 100.000 IU ενδοκολπικά μια φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες (43, 134).

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση του ποσοστού του αποικισμού των νεογνών με *Candida*, με ή χωρίς συμπτώματα νεογνικής καντιντίασης και η συσχέτιση του με την παρουσία *Candida* στον κόλπο των μητέρων τους, οι οποίες εμφανίζουν ή όχι κλινικά συμπτώματα αιδοιοκολπικής καντιντίασης. Ταυτόχρονα θα διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με τον αποικισμό τόσο των επίτοκων, όσο και των νεογνών. Τέλος, θα ερευνηθεί η μοριακή επιδημιολογία των στελεχών *Candida* που θα απομονωθούν από τα νεογνά και τις μητέρες τους, καθώς και η ευαισθησία τους στα αντιμυκητιακά φάρμακα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πληθυσμός

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 347 επίτοκες γυναίκες και τα νεογνά τους, που γεννήθηκαν στην Μαιευτική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και του Βενιζέλειου-Πανάνειου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά τη χρονική περίοδο από το Φεβρουάριο του 2005 έως και τον Απρίλιο του 2009. Το σύνολο των 347 τοκετών αντιστοιχεί σε ποσοστό 2% των γεννήσεων στη περιφέρεια Ηρακλείου κατά τη διάρκεια της 4ετούς μελέτης. Οι 281 τοκετοί ήταν φυσιολογικοί, ενώ οι 66 έγιναν με καισαρική τομή. Τα νεογνά ήταν σχεδόν όλα φαινοτυπικά υγιή και τελειόμηνια, με μέσο όρο βάρους γέννησης 3.270 γραμμάρια, μέσο όρο μήκους σώματος 50,5 εκατοστά και μέσο όρο περιμέτρου κεφαλής 35,4 εκατοστά. Τα 177 ήταν άρρενα και τα 170 ήταν θήλεα. Στα 190 (55%) νεογνά είχε σημειωθεί επιτυχής έναρξη του μητρικού θηλασμού. Οι μητέρες είχαν μέσο όρο ηλικίας κύησης 39 εβδομάδες. Οι περισσότερες (226) ήταν Ελληνίδες, ενώ οι 121 είχαν αλλοδαπή εθνικότητα, όπου 61 από αυτές ανήκαν στο Αλβανικό φύλο. Ο μέσος όρος ηλικίας των μητέρων ήταν 26,5 έτη.

Συλλογή δειγμάτων

Έγινε τυχαιοποιημένη συλλογή δειγμάτων από τις επίτοκες που αναμένονταν να γεννήσουν με φυσιολογικό τοκετό, μέσω του μητρώου του μαιευτηρίου. Ωστόσο, οι επίτοκες που τελικά γέννησαν με καισαρική τομή παρέμειναν στη μελέτη. Έγινε λήψη κολπικού επιχρίσματος από τις επίτοκες εντός 48 ωρών πριν από τον τοκετό. Τα νεογνά των μητέρων ελέγχθηκαν για την ύπαρξη *Candida* με λήψη επιχρίσματος από το βλεννογόνο του πρωκτού και από το στοματικό βλεννογόνο (χείλη, παρειές, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια της γλώσσας) εντός 24 έως 72 ωρών από τη γέννηση τους. Σε περίπτωση παρουσίας συμπτωμάτων καντιντίασης σε αποικισμένο νεογνό, επαναλήφθηκε εκ νέου η λήψη δειγμάτων τη 14η, καθώς και τη 28η ημέρα ζωής μετά τη γέννηση, ύστερα από τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς. Η λήψη όλων των επιχρισμάτων από τους βλεννογόνους έγινε με αποστειρωμένο βαμβακοφόρο στυλεό με περιστροφικές κινήσεις.

Ενημέρωση και συμπλήρωση ερωτηματολογίου

Η διαλογή των επίτοκων γυναικών έγινε τυχαιοποιημένα, μέσω του μητρώου των μαιευτηρίων, εντός 48 ωρών πριν από τον τοκετό. Οι επίτοκες ενημερώθηκαν για το σκοπό και τη μεθοδολογία της έρευνας. Έγινε λήψη πλήρους ατομικού ιστορικού της επιτόκου, καταγράφηκαν τα δημογραφικά της στοιχεία και συλλέχθηκαν πληροφορίες από το ιατρικό αναμνηστικό κατά την περίοδο της κύησης. Μετά τον τοκετό, κατά τη δειγματοληψία από το νεογνό καταγράφηκαν τα δημογραφικά του στοιχεία, καθώς και το πλήρες περιγεννητικό ιστορικό. Όλα τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία συλλέχθηκαν από τον ίδιο ερευνητή από το μητρώο των κλινικών, αλλά και από τις μητέρες, με τη συμπλήρωση ειδικού ερωτηματολογίου (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Η διαχείριση όλων των πληροφοριών έγινε σύμφωνα με τους κανόνες του ιατρικού απορρήτου, με γνώμονα την ερευνητική μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης πήρε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Παράμετροι της μελέτης

Μελετήθηκαν αρκετοί παράγοντες όσον αφορά το ζεύγος μητέρας-νεογνού, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην περιγεννητική περίοδο, όπως φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1. Καταρχήν καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία: ηλικία, φύλο, εθνικότητα. Όσον αφορά την επίτοκη μελετήθηκαν το ιστορικό των προηγούμενων κύσεων, η ηλικία κύησης, η ύπαρξη τυχόν επεισοδίων καντιντίασης, η πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων, η χρήση διαφόρων φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη (αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή, αντιμυκητιακά), η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη ή άλλων νοσημάτων, το κάπνισμα κατά την κύηση, η συχνότητα συνουσίας κατά την εγκυμοσύνη καθώς και οι διατροφικές της συνήθειες ως προς την κατανάλωση γιαουρτιού. Όσον αφορά το νεογνό, μελετήθηκαν η ηλικία κύησης, τα σωματομετρικά του στοιχεία κατά τη γέννηση, το είδος του τοκετού, η κλινική κατάσταση, η χρήση φαρμάκων (αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή, αντιμυκητιακά) και η έναρξη μητρικού θηλασμού. Προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε τη φορία της μητέρας με το κάπνισμα, τη συχνότητα συνουσίας, τη χρήση φαρμάκων, το σακχαρώδη διαβήτη και συγκεκριμένη διατροφική συνήθεια κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης, προσπαθήσαμε να

συσχετίσουμε τη φορία του νεογνού με τη φορία της μητέρας του, το είδος του τοκετού, την ηλικία κύησης, τη φαρμακευτική αγωγή και τυχόν συνοδά νοσήματα.

Μεθοδολογία

Για την λήψη των επιχρισμάτων χρησιμοποιήθηκε βαμβακοφόρος στυλεός και η μεταφορά τους στο εργαστήριο έγινε μέσα σε υλικό Stuart. Τα δείγματα από τις μητέρες και τα νεογνά καλλιεργήθηκαν σε θρεπτικό υλικό Sabouraud dextrose agar (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD). Το καλλιεργητικό υλικό Sabouraud dextrose agar (SDA) αποτελεί το κυριότερο θρεπτικό υλικό για την ανάπτυξη μυκήτων το οποίο χρησιμοποιείται στα περισσότερα διεθνή μικροβιολογικά εργαστήρια. Οφείλει το όνομά του στον Γάλλο δερματολόγο Raymond Sabouraud (1864-1938) που το χρησιμοποίησε για την καλλιέργεια δερματόφυτων το 1894 (50).



Εικόνα 20. Ανάπτυξη *Candida* θρεπτικό υλικό Sabouraud dextrose agar

Τα τρυβλία επώαστηκαν 72 ώρες στους 36°C, σε αερόβιες συνθήκες. Μετά την παρέλευση των 72 ωρών επώασης έγινε ημιποσοτική ανάλυση της ανάπτυξης των μυκήτων στο τρυβλίο. Κατά την ημιποσοτική ανάλυση τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν ως 1+ όταν η ανάπτυξη των μυκήτων καταλάμβανε το ένα τέταρτο του τρυβλίου (10-20 αποικίες), ως 2+ όταν η ανάπτυξη των μυκήτων καταλάμβανε τα δυο τέταρτα του τρυβλίου (21-30 αποικίες), ως 3+ όταν η ανάπτυξη των μυκήτων κατάλαμβανε τα τρία τέταρτα του τρυβλίου (31 έως 50 αποικίες) και τέλος, ως 4+ όταν η ανάπτυξη των μυκήτων καταλάμβανε όλο το τρυβλίο (πάνω από 51 αποικίες).

Όπου παρατηρήθηκε ανάπτυξη μυκήτων ελήφθη υλικό από τις αποικίες για άμεσο παρασκεύασμα. Ακολούθησε ταυτοποίηση των αναπτυχθέντων ζυμομυκήτων με το σύστημα API 20CAUX system (BioMérieux, Marcy L' Etoile, France). Επίσης,

καθορίσθηκε η ευαισθησία του μύκητα στα εξής αντιμυκητιακά φάρμακα: αμφοτερικίνη B, 5-φλουοροκυτοσίνη, φλουκοναζόλη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κασποφουγκίνη, ανιδουλαφουγκίνη και μिकाφουγκίνη με τη μέθοδο E-test (BioMérieux). Τα τρυβλία επώαστηκαν στους 35°C και έγινε ανάγνωση στις 24 και στις 48 ώρες. Προσδιορίστηκε η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC, minimum inhibitory concentration), η οποία αποτελεί τη μικρότερη συγκέντρωση αντιμυκητιακού φαρμάκου που αναστέλλει την ανάπτυξη του μύκητα. Ως στελέχη ποιοτικού ελέγχου (quality control strains) χρησιμοποιήθηκαν τα εξής: *C. krusei* ATCC 6258 και *C. parapsilosis* ATCC 22019. Τα αποτελέσματα για όλα τα αντιμυκητιακά φάρμακα ερμηνεύτηκαν σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια του Ινστιτούτου κλινικών και εργαστηριακών προτύπων (CLSI) (135).

Έγινε φύλαξη των απομονωθέντων στελεχών *Candida* σε ζωμό Sabouraud dextrose broth με 10% γλυκερόλη στους -80°C, προκειμένου να γίνει η ταυτοποίηση τους με ειδικές μοριακές τεχνικές. Η ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) διαθέτει εξαιρετική διακριτική ικανότητα, με αποτέλεσμα να είναι η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται για επιδημιολογικές αναλύσεις που αφορούν είδη *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* και άλλα. Αποτελεί τεχνική ηλεκτροφόρησης σε gel αγαρόζης, που επιτρέπει το διαχωρισμό μεγάλων μοριακών τμημάτων DNA, τα οποία περιέχουν χρωμοσώματα και ποικίλουν σε μέγεθος ανάλογα με το στέλεχος. Κάθε δείγμα χαρακτηρίζεται από ένα καρυότυπο (136).

Στη συνέχεια έγινε επιδημιολογική τυποποίηση των στελεχών *Candida albicans* που απομονώθηκαν από τα ζεύγη μητέρων-νεογνών. Χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) σύμφωνα με την μεθοδολογία που αναφέρει ο Chen και οι συνεργάτες του (137) με μερικές τροποποιήσεις. Τα κύτταρα του μύκητα καλλιεργήθηκαν σε θρεπτικό υλικό άγαρ Sabouraud (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA) για 72 ώρες, σε θερμοκρασία 37° Κελσίου. Το υλικό των αποικιών τέθηκε σε κυτταρικό εναιώρημα ρυθμιστικού διαλύματος (100mM Tris/HCl, 100mM EDTA, pH 8.0) έως την τελική συγκέντρωση 10⁹CFU/ml. Στη συνέχεια έγινε επεξεργασία με 100μl lyticase (1250 unit/ml in 50% glycerol; Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO) στους 37°C για 30 λεπτά και το υλικό

τοποθετήθηκε σε ειδικά plugs με 1% InCert agarose (Lonza Rockland Inc., Rockland, ME). Στη συνέχεια, έγινε ολονύκτια επεξεργασία στους 50°C με 5ml ειδικού ρυθμιστικού διαλύματος κυτταρικής λύσης (100 mMTris/HCl, pH 8.0, 0.45M EDTA, pH 8.0, 1% N-lauroylsarcosine, 1 mg/ml proteinase K). Έγινε διπλή έκπλυση των plugs με απιονισμένο νερό (double-distilled H₂O) στους 50°C για 15 λεπτά και έξι φορές με ρυθμιστικό διάλυμα TE στους 50°C για 10 λεπτά.

Εν συνεχεία για την τυποποίηση των στελεχών *Candida* έγινε ηλεκτροφόρηση σύμφωνα με το σύστημα Gene Navigator system (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden) σε 0.8% γέλη αгарόζης, με ρυθμιστικό διάλυμα (buffer) 0.5X TBE, στα 90V με pulse time 60–700 s, για 66h. Η πέψη του DNA έγινε με περιοριστική ενδονουκλεάση BssHII (4units). Έγινε επώαση των plugs σε 200μl κατάλληλου ρυθμιστικού διαλύματος (buffer) για 1 ώρα στους 50°C. Στη συνέχεια μεταφέρθηκαν σε 200μl κατάλληλου ρυθμιστικού διαλύματος (buffer) που περιείχε περιοριστική ενδονουκλεάση BssHII (4 units) (New England Biolabs, Inc.Ipswich, MA, USA) για 16 ώρες στους 50° Κελσίου. Η ηλεκτροφόρηση έγινε σε 0.8% γέλη αгарόζης, στα 180V, με pulse time 6–50 s, για 36 ώρες. Η περιοριστική ενδονουκλεάση BssHII θεωρείται ότι αυξάνει την διακριτική ικανότητα σύμφωνα με την ομάδα Chen και συνεργάτες (137).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα ζεύγη μητέρας-νεογνού που συγκεντρώθηκαν, συμπεριλήφθηκαν εν συνεχεία στη στατιστική ανάλυση της μελέτης. Η στατιστική ανάλυση έγινε με two-tailed unpaired t-test και Fischer's exact test. Η ανάλυση των κατανομών για τις μεταβλητές των ομάδων έγινε με τη βοήθεια του Fischer's exact test. Το two-tailed Student's t-test καθώς και ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ των συνεχών μεταβλητών. Υπολογίστηκαν αναλυτικά: διάστημα εμπιστοσύνης 95%, καθώς και Risk ratios (RR). Τιμές του P μικρότερες από 0,05 ($P < 0.05$) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου GraphPad της Prism.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αναλυτική μελέτη διαφόρων μεταβλητών για τα 347 ζεύγη μητέρας-νεογνού παρουσιάζονται αναλυτικά ακολούθως.

Όσον αφορά στο σύνολο τους οι επίτοκες γυναίκες ήταν 15 έως 40 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 26,5 έτη. Καταγράφηκε η εθνικότητα τους και διαπιστώθηκε ότι οι Ελληνίδες της έρευνας ήταν σχεδόν διπλάσιες σε αριθμό (226) από τις αλλοδαπές (121). Από τις 347 μητέρες οι 162 ήταν πρωτοτόκες, ενώ οι 185 είχαν προηγούμενες κύσεις. Οι περισσότερες ανέφεραν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό από επεισόδια καντιντίασης (257), ενώ 90 γυναίκες ανέφεραν έστω και ένα προηγούμενο επεισόδιο. Με βάση το ιστορικό κύησης, οι περισσότερες επίτοκες (284) δεν ανέφεραν κολπική καντιντίαση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ 63 γυναίκες είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο κολπικής καντιντίασης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μητέρων δεν ανέφερε χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων (277/347), αντιμυκητιακών (299/347) καθώς και κορτικοστεροειδών (343/347) φαρμάκων, κατά την κύηση. Συνολικά 24 γυναίκες ανέφεραν ότι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ή από διαβήτη κύησης. Όσον αφορά τις συνήθειες των μητέρων κατά την κύηση, διαπιστώθηκε ότι διατροφή με γιαούρτι ακολουθούσαν οι μισές περίπου γυναίκες (176/347), 168 επίτοκες είχαν σεξουαλικές επαφές, ενώ κάπνιζε 1 στις 6 περίπου (62/347). Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων παρατηρήθηκε σε 93 περιπτώσεις.

Όσον αφορά τα νεογνά, 177 από αυτά άνηκαν στο αρρεν φύλο, ενώ 170 στο θήλυ φύλο. Ο μέσος όρος ηλικίας κύησης ήταν 38,8 εβδομάδες. Με βάση τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση τους, ο μέσος όρος βάρους γέννησης ήταν 3.270 γραμμάρια, ο μέσος όρος μήκους σώματος 50,5 εκατοστά και η περίμετρος κεφαλής 35,4 εκατοστά. Τα περισσότερα νεογνά δεν έπασχαν από κάποιο νόσημα (318/347), ούτε ελάμβαναν αντιβιοτική αγωγή (335/347) κατά τη δειγματοληψία. Δεν υπήρχε νεογνό με συστηματική καντιντίαση, ούτε καταγράφηκε οποιαδήποτε αντιμυκητιακή αγωγή. Διαπιστώθηκε επιτυχής έναρξη μητρικού θηλασμού μόνο στα μισά περίπου νεογνά (190/347).

Ειδικότερα, μελετήθηκαν όλες οι μεταβλητές για τα ζεύγη μητέρων-νεογνών, ανάλογα με το είδος του τοκετού. Συγκεκριμένα, 281 επίτοκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 25,8 έτη, γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό, από τις οποίες 178 ήταν ελληνικής

ιθαγένειας και 103 είχαν αλλοδαπή εθνικότητα. Οι 120 ήταν πρωτοτόκες, ενώ οι 161 είχαν προηγούμενες κύσεις. Οι περισσότερες είχαν ελεύθερο ιστορικό από επεισόδια καντιντίας (215), ενώ 66 γυναίκες ανέφεραν έστω και ένα προηγούμενο επεισόδιο. Με βάση το ιστορικό κύησης, οι περισσότερες επίτοκες (234) δεν ανέφεραν κολπική καντιντίαση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ 47 γυναίκες είχαν έστω και ένα επεισόδιο κολπικής καντιντίας. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μητέρων δεν ανέφερε χρήση αντιβιοτικών (225/281), αντιμυκητιακών (243/281) και κορτικοστεροειδών (278/281) φαρμάκων, καθόλη την εγκυμοσύνη. Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή διαβήτη κύησης ανέφεραν 16 γυναίκες. Όσον αφορά τις διαιτητικές συνήθειες των μητέρων κατά την κύηση, διαπιστώθηκε ότι διατροφή με γιαούρτι ακολουθούσαν οι μισές περίπου γυναίκες (144/281). Επίσης, 132 επίτοκες είχαν σεξουαλικές επαφές, ενώ κάπνιζε 1 στις 7 (44/281) περίπου, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων παρατηρήθηκε σε 67 περιπτώσεις.

Όσον αφορά τα νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, διαπιστώθηκε μια μικρή υπεροχή όσον αφορά το θήλυ φύλο, καθώς τα 147 ήταν κορίτσια και τα 134 ήταν αγόρια. Ο μέσος όρος ηλικίας κύησης ήταν 38,7 εβδομάδες. Με βάση τα σωματομετρικά τους στοιχεία κατά τη γέννηση, ο μέσος όρος βάρους γέννησης ήταν 3.250 γραμμάρια, ο μέσος όρος μήκους σώματος 50,5 εκατοστά και η περίμετρος κεφαλής 34,3 εκατοστά. Τα περισσότερα νεογνά δεν έπασχαν από κάποιο νόσημα (255/281), ούτε ελάμβαναν αντιβιοτική αγωγή (273/281) κατά τη δειγματοληψία. Διαπιστώθηκε επιτυχής έναρξη μητρικού θηλασμού σε 170 νεογνά, που αντιστοιχεί σε αναλογία περίπου 2 προς 3 νεογνά.

Από τις 347 επίτοκες που έλαβαν μέρος στην έρευνα συνολικά, γέννησαν με καισαρική τομή για ιατρικούς λόγους τελικά, οι 66 από αυτές, οι οποίες παρέμειναν στη μελέτη μαζί με τα νεογνά τους. Παρουσίαζαν λίγο μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας, ήτοι 29,4 έτη, σε σχέση με τις γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά (29,4 έναντι 25,8 έτη, $P<0,001$). Οι 48 είχαν ελληνική ιθαγένεια και οι 18 είχαν αλλοδαπή εθνικότητα. Σε αυτήν την ομάδα οι πρωτοτόκες (42) υπερτερούσαν σε αριθμό, ενώ οι 24 είχαν προηγούμενες κύσεις. Οι περισσότερες είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό από επεισόδια καντιντίας (42), ενώ 24 γυναίκες ανέφεραν έστω και ένα προηγούμενο επεισόδιο. Με βάση το ιστορικό κύησης, οι περισσότερες επίτοκες (50) δεν ανέφεραν

κολπική καντιντίαση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ 16 γυναίκες είχαν έστω και ένα επεισόδιο κολπικής καντιντίας. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μητέρων δεν έκανε χρήση αντιβιοτικών (52/66), αντιμυκητιακών (56/66), καθώς και κορτικοστεροειδών (65/66) φαρμάκων, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή διαβήτη κύησης ανέφεραν 8 γυναίκες. Όσον αφορά τις συνήθειες των μητέρων κατά την κύηση, διαπιστώθηκε ότι διατροφή με γιαούρτι ακολουθούσαν οι μισές περίπου γυναίκες (32/66), 36 επίτοκες είχαν σεξουαλικές επαφές, ενώ κάπνιζε 1 στις 4, περίπου (18/66). Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων παρατηρήθηκε σε 26 περιπτώσεις.

Όσον αφορά τα νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, τα αγόρια (43) ήταν διπλάσια σε αριθμό από τα κορίτσια (23). Ο μέσος όρος ηλικίας κύησης ήταν 38,8 εβδομάδες. Με βάση τα σωματομετρικά τους στοιχεία κατά τη γέννηση, ο μέσος όρος βάρους γέννησης ήταν 3.340 γραμμάρια, ο μέσος όρος μήκους σώματος 50,8 εκατοστά και η περίμετρος κεφαλής 34,8 εκατοστά. Τα περισσότερα νεογνά δεν έπασχαν από κάποιο νόσημα (63/66), ούτε ελάμβαναν αντιβιοτική αγωγή (62/66) κατά τη δειγματοληψία. Διαπιστώθηκε επιτυχής έναρξη μητρικού θηλασμού μόνο για τα 20 νεογνά, που αντιστοιχεί περίπου σε αναλογία 1 προς 3 νεογνά.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα και για τις δύο ομάδες διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Οι μητέρες που γέννησαν με καισαρική τομή ήταν μεγαλύτερες σε ηλικία (29,4 έναντι 25,8 έτη, $P<0,001$), είχαν προηγούμενη κύηση σε μικρότερο ποσοστό (36,4% έναντι 57,3%, $RR:0,67$, 95%CI:0,53-0,84, $P=0,002$), κάπνιζαν περισσότερο (27,3% έναντι 15,7%, $RR:1,16$, 95% CI: 0,99-1,36, $P=0,032$), είχαν πιο συχνά ιστορικό επεισοδίων αιδοιοκολπικής καντιντίας (36,5% έναντι 23,5%, $RR:1,20$, 95%CI:0,99-1,46, $P=0,042$) και παρουσίαζαν συχνότερα πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων (39,4% έναντι 23,8%, $RR 1,26$, 95% CI 1,02-1,54, $P=0,002$). Στο γράφημα 1 φαίνεται σχηματικά η σύγκριση των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ($P<0,05$) μεταξύ των μητέρων που γέννησαν με καισαρική τομή και αυτών που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό.
- Τα νεογνά που γεννήθηκαν από καισαρική τομή άνηκαν πιο συχνά στο αρρεν φύλο (62,5% έναντι 47,7%, $RR:1,50$, 95%CI:1,06-2,13, $P=0,013$) και είχαν

επιτυχή έναρξη θηλασμού σε μικρότερο ποσοστό (30,3% έναντι 60,5%, RR: 0,50, 95% CI: 0,34-0,73, $P<0,001$). Στο γράφημα 2 φαίνεται σχηματικά η σύγκριση των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ($P<0,05$) μεταξύ των νεογνών που γεννήθηκαν με καισαρική τομή και αυτών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό.

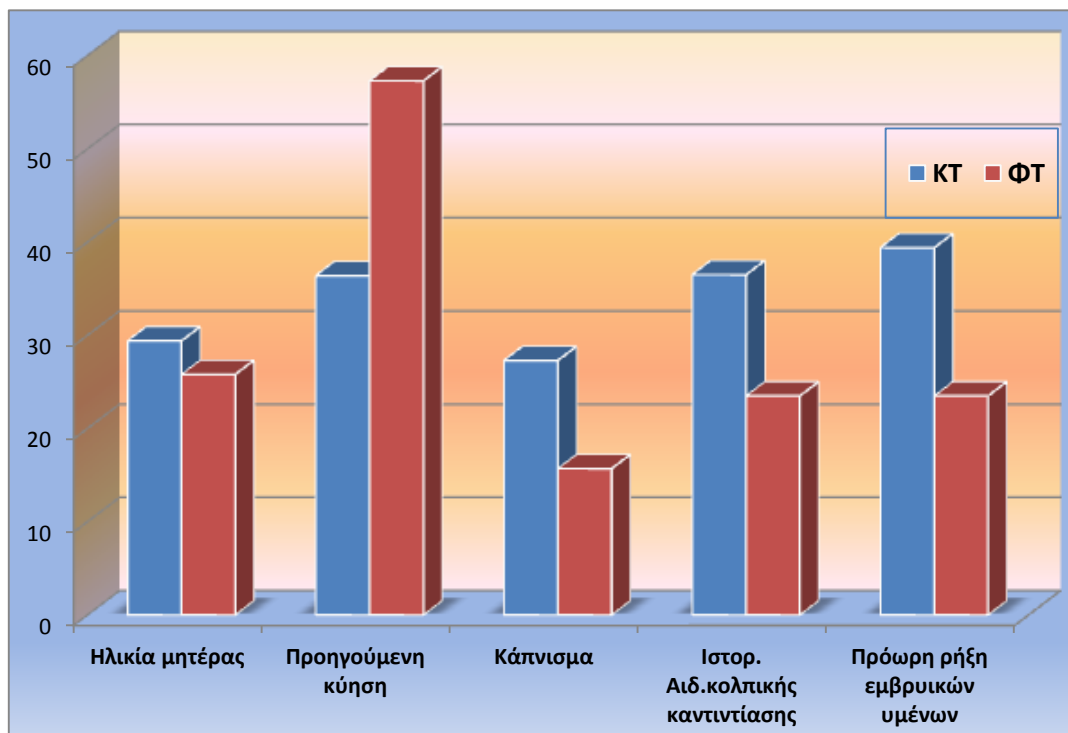
Όλα τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 347 ζευγών μητέρας-νεογνού, ανάλογα με το είδος του τοκετού φαίνονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 347 ζευγών μητέρας-νεογνού, ανάλογα με το είδος τοκετού.

Μεταβλητή	Σύνολο Αρ.=347	Φ.Τ Αρ.=281	Κ.Τ Αρ.=66
Μητέρα			
Εθνικότητα (ιθαγενής ή αλλοδαπή)	226; 121	178; 103	48; 18
Ηλικία (μέσος όρος, εύρος διακύμανσης)	26.5; 15-40	25.8; 15-39	29.4; 18-40
Ιστορικό καντιντίασης (ναι, όχι)	90; 257	66; 215	24; 42
Προηγούμενες κυήσεις (ναι, όχι)	185; 162	161; 120	24; 42
Ιστορικό κύησης			
Κολπική καντιντίαση (ναι, όχι)	63; 284	47; 234	16; 50
Χρήση αντιβιοτικών (ναι, όχι)	70; 277	56; 225	14; 52
Χρήση αντιμυκητιακών (ναι, όχι)	48; 299	38; 243	10; 56
Χρήση κορτικοστεροειδών (ναι, όχι)	4; 343	3; 278	1; 65
Σακχαρώδης διαβήτης (ναι, όχι)	24; 323	16; 265	8; 58
Διατροφή με γιασούρτι (ναι, όχι)	176; 171	144; 137	32; 34
Συνουσία (ναι, όχι)	168; 179	132; 149	36; 30
Κάπνισμα (ναι, όχι)	62; 285	44; 237	18; 48
Πρόωρη ρήξη εμβρ. υμένων (ναι, όχι)	93; 254	67; 214	26; 40
Νεογνό			
Φύλο (άρρεν, θήλυ)	177; 170	134; 147	43; 23
Ηλικία κύησης σε εβδομάδες (μέσος όρος, εύρος διακύμανσης)	38.8; 29-41	38.7; 29-41	38.8; 34-41
Βάρος γέννησης σε kg (μέσος όρος)	3.27	3.25	3.34
Μήκος σώματος σε εκ (μέσος όρος)	50.5	50.5	50.8
Περίμετρος κεφαλής σε εκ (μέσος όρος)	35.4	34.3	34.8
Μητρικός θηλασμός (ναι, όχι)	190; 157	170; 111	20; 46
Χρήση αντιβιοτικών (ναι, όχι)	12; 335	8; 273	4; 62
Συνοδά νοσήματα (ναι, όχι)	29; 318	26; 255	3; 63

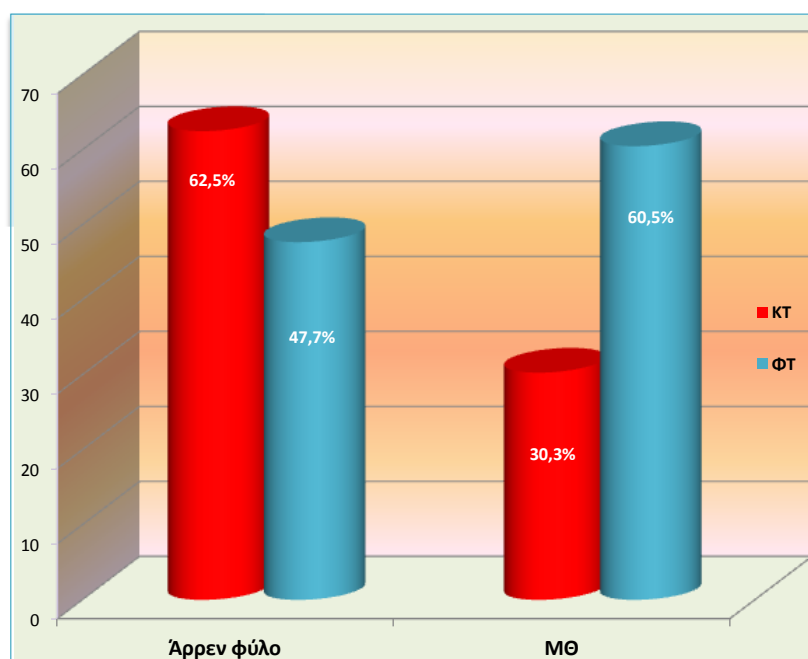
Γράφημα 1.

**Σύγκριση στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ($P < 0,05$)
μεταξύ μητέρων που γέννησαν με καισαρική τομή (ΚΤ)
και μητέρων που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό (ΦΤ)**



Γράφημα 2.

Σύγκριση στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ($P < 0,05$) μεταξύ νεογνών που γεννήθηκαν με καισαρική τομή (ΚΤ) και νεογνών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό (ΦΤ)



Αποικισμός μητέρων

Συνολικά από τις 347 επίτοκες γυναίκες, 82 (23,6%) ήταν αποικισμένες με στελέχη *Candida* και μια (0,29%) με *Saccharomyces cerevisiae*. Η συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών, ήτοι 68, ήταν αποικισμένες με *C.albicans* (81,9%). Οι υπόλοιπες γυναίκες ήταν αποικισμένες με *C. glabrata* (13,2%), με *C. tropicalis* (1,2%), με *C. famata* (1,2%) και με *C. parapsilosis* (1,2%) (Πίνακας 4). Η κατανομή των μυκήτων στις επίτοκες φαίνεται στο γράφημα 3.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό και των γυναικών που γέννησαν με καισαρική τομή, όσον αφορά τον αποικισμό με στελέχη *Candida*, αλλά και την υπεροχή του είδους *C.albicans*, όπως φαίνεται στο γράφημα 4.

Πίνακας 4.

Είδος μύκητα σε μητέρες και νεογνά, ανάλογα με το είδος τοκετού

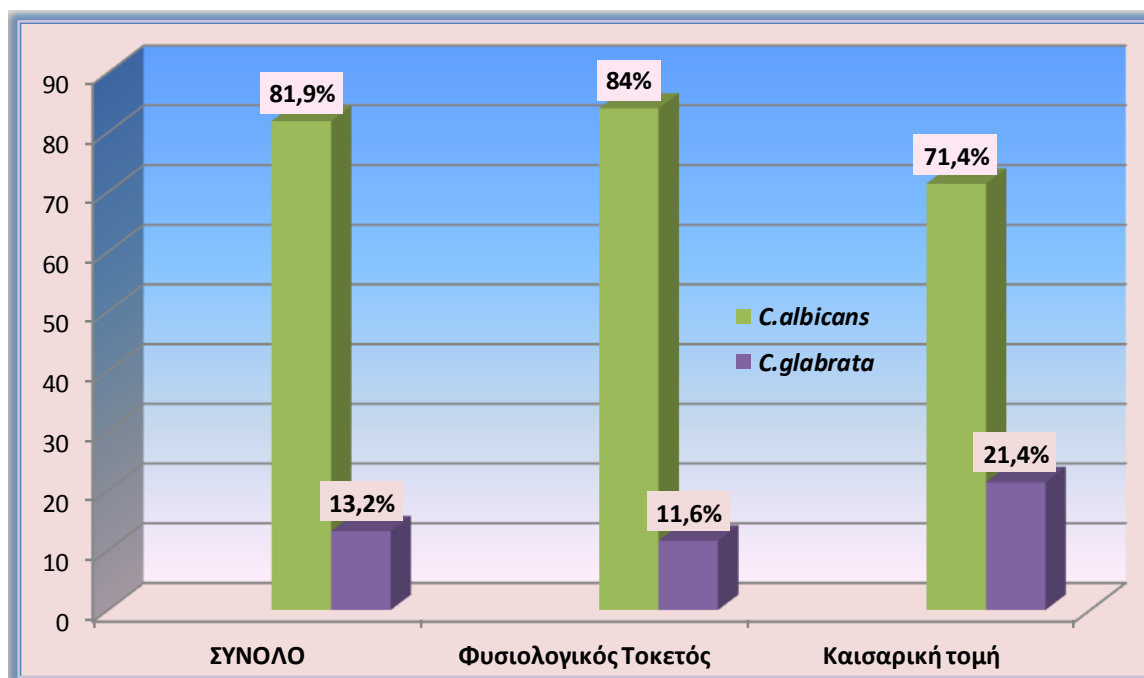
	Σύνολο	Φ.Τ	Κ.Τ
Αποικισμένες μητέρες	Αρ.= 83	Αρ.=69	Αρ.=14
<i>C. albicans</i>	68 (81,9%)	58 (84%)	10 (71,4%)
<i>C. glabrata</i>	11 (13,2%)	8 (11,6%)	3 (21,4%)
<i>C. tropicalis</i>	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0 (0%)
<i>C. famata</i>	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0 (0%)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0 (0%)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (7,1%)
Αποικισμένα νεογνά	Αρ.= 16	Αρ.=15	Αρ.=1
<i>C. albicans</i>	16 (100%)	15 (100%)	1 (100%)

Γράφημα 3



Γράφημα 4

Κατανομή ειδών *C. albicans*, *C. glabrata* στις επίτοκες,
ανάλογα με το είδος τοκετού



Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αποικισμό των μητέρων

Από τις 347 επίτοκες που μελετήθηκαν βρέθηκαν 82 γυναίκες αποικισμένες με *Candida*, και 265 μη αποικισμένες. Ειδικότερα την ομάδα των αποικισμένων επίτοκων αποτελούσαν 46 με ελληνική ιθαγένεια και 36 με αλλοδαπή εθνικότητα, ηλικίας 25,2 έτη κατά μέσο όρο. Οι 44 ανέφεραν προηγούμενη κύηση, ενώ οι 38 ήταν πρωτοτόκες. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναφέρθηκε χρήση φαρμακευτικής αγωγής, σε μικρότερο ποσοστό και συγκεκριμένα οι 12 έλαβαν αντιβιοτικά, οι 14 αντιμυκητιακά, ενώ μόνο μια κορτικοστεροειδή φάρμακα. Αιδοιοκολπική καντιντίαση κατά τη διάρκεια της κύησης ανέφεραν οι 22 γυναίκες. Οι μισές περίπου, ήτοι 42, ανέφεραν κατανάλωση γιαουρτιού ως διατροφική συνήθεια κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Μια στις 4 περίπου ήταν καπνίστρια (21/82). Οι περισσότερες (59/82) αποικισμένες γυναίκες ανέφεραν συνουσία κατά την κύηση, που αντιστοιχεί σε αναλογία 3 στις 4 αποικισμένες γυναίκες. Σε 19 περιπτώσεις αποικισμένων μητέρων διαπιστώθηκε πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων.

Από τις 347 επίτοκες βρέθηκαν 265 μητέρες που δεν είχαν αποικιστεί με το μύκητα. Την ομάδα των μη αποικισμένων επίτοκων αποτελούσαν 180 γυναίκες με ελληνική ιθαγένεια και 85 με αλλοδαπή εθνικότητα, με μέσο όρο ηλικίας 26,9 έτη. Οι 141 είχαν προηγούμενη κύηση, ενώ οι 124 ήταν πρωτοτόκες. Κατά τη διάρκεια της κύησης αναφέρθηκε χρήση φαρμακευτικής αγωγής σε μικρότερο ποσοστό και συγκεκριμένα οι 58 έλαβαν αντιβιοτικά, οι 34 αντιμυκητιακά, ενώ μόνο 3 κορτικοστεροειδή φάρμακα. Αιδοιοκολπική καντιντίαση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης αναφέρθηκε από 42 επίτοκες. Οι μισές περίπου, ήτοι 134, ανέφεραν κατανάλωση γιαουρτιού ως διατροφική συνήθεια κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Σε αυτή την ομάδα διαπιστώθηκε ακόμη μικρότερο ποσοστό χρήσης καπνού (41/265). Σε αντίθεση με τις αποικισμένες γυναίκες, οι περισσότερες (156/265) μη αποικισμένες γυναίκες ανέφεραν απουσία συνουσίας κατά την κύηση. Ειδικότερα, περίπου 1 στις 3 μη αποικισμένες γυναίκες είχαν σεξουαλικές επαφές. Τέλος, σε 74 μη αποικισμένες μητέρες διαπιστώθηκε πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων.

Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων, κατόπιν αναλυτικής στατιστικής μελέτης, διαπιστώθηκε ότι οι αποικισμένες μητέρες ήταν πιο συχνά μικρότερες σε

ηλικία (mean $\pm$ SEM, 25,2 $\pm$ 0.52 έναντι 26,9 $\pm$ 0,32 έτη, P = 0,011), καπνίστριες (25,6% έναντι 15,5%, RR: 1,65, 95% CI: 1,05-2,39, P=0,05) και είχαν περισσότερο σεξουαλικές επαφές κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (72,0% έναντι 15,5%, RR: 2,73, 95% CI:1,77-4,22, P<0,0001). Επίσης οι αποικισμένες επίτοκες ανέφεραν πιο συχνά συμπτώματα αιδοιοκολπικής καντιντίασης κατά τη διάρκεια της κύησης (26,8% έναντι 15,8%, RR:1,69, 95%CI: 1,07-2,65, P = 0,033), όπως αναμενόταν με βάση τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Στο γράφημα 5 παρουσιάζονται σχηματικά οι τρεις κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για αποικισμό των επίτοκων. Όσον αφορά τις υπόλοιπες μεταβλητές δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

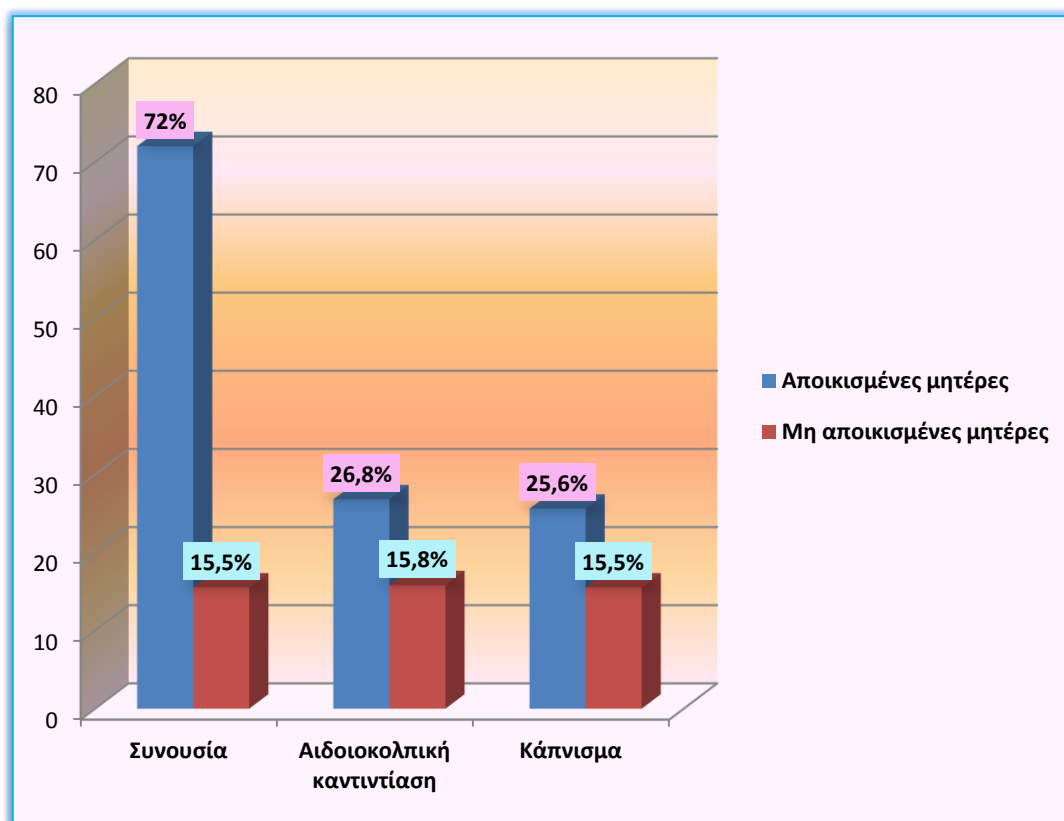
Οι παράγοντες κινδύνου που αναλύθηκαν όσον αφορά τον αποικισμό των μητέρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό μητέρων και νεογνών από στελέχη *Candida*

Παράγοντες	Αποικισμένα	Μη αποικισμ.	p	RR
Μητέρες	Αρ.= 82	Αρ.=265		95% CI
Εθνικότητα (ιθαγενής ή αλλοδαπή)	46; 36	180; 85	0,06	0,68 (0,47-1,0)
Ηλικία (μέσος όρος, εύρος διακύμανσης)	25.2; 15-37	26.9; 16-40	0,011	
Προηγούμενες κύησεις (ναι, όχι)	44; 38	141; 124	1,0	1,0 (0,69-1,48)
Ιστορικό κύησης				
Αιδοιοκολπική καντιντίαση (ναι, όχι)	22;60	42;223	0,033	1,69 (1,07-2,65)
Χρήση αντιβιοτικών (ναι, όχι)	12; 70	58; 207	0,16	0,68 (0,39-1,18)
Χρήση αντιμυκητιακών (ναι, όχι)	14; 68	34; 231	0,36	1,28(0,78-2,09)
Χρήση κορτικοστεροειδών (ναι, όχι)	1; 81	3; 262	1	1,06 (0,19-5,84)
Σακχαρώδης διαβήτης (ναι, όχι)	8; 74	16; 249	0,31	1,45 (0,80-2,65)
Διατροφή με γιαούρτι (ναι, όχι)	42; 40	134; 131	1	1,02 (0,70-1,49)
Συνουσία (ναι, όχι)	59; 23	109; 156	<0,0001	2,73 (1,77-4,22)
Κάπνισμα (ναι, όχι)	21; 61	41; 224	0,047	1,65 (1,05-2,39)
Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων (ναι, όχι)	19; 63	74; 191	0,48	0,82 (0,532-1,30)
Νεογνά	Αρ.= 16	Αρ.=331		
Αποικισμός μητέρας (ναι, όχι)	16; 0	66; 265	<0.0001	
Φυσιολογικός τοκετός (ναι, όχι)	15; 1	266; 65	0,22	3,52 (0,47-26,2)
Φύλο (άρρεν, θήλυ)	9; 7	168; 163	0,8	1.23 (0,47-3,24)
Ηλικία κύησης σε εβδομάδες (μέσος όρος, εύρος διακύμανσης)	39;37-40	39;34-41	0,25	
Βάρος γέννησης σε kg (μέσος όρος)	3.33; 2.76-3.97	3.27; 1.42-4.8	0,73	
Μητρικός θηλασμός (ναι, όχι)	9; 7	181; 150	1,0	1,06 (0,40-2,79)
Χρήση αντιβιοτικών (ναι, όχι)	0; 16	12; 319	1,0	
Συνοδά νοσήματα (ναι, όχι)	1; 15	28; 303	1,0	0,73 (0,10-5,33)

Γράφημα 5

Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αποικισμό μητέρων



Αποικισμός νεογνών

Συνολικά από όλα τα νεογνά βρέθηκαν αποικισμένα 16 (16/347) (4,61%), εκ των οποίων απομονώθηκε *Candida* από τον πρωκτό σε 14 νεογνά και από το στοματικό βλεννογόνο σε 2 νεογνά. Όλα τα αποικισμένα νεογνά γεννήθηκαν από αποικισμένες μητέρες και το μοναδικό στέλεχος το οποίο απομονώθηκε από τα ζεύγη αποικισμένων μητέρων-αποικισμένων νεογνών ήταν *C.albicans*. Ένα αποικισμένο νεογνό ανέπτυξε στοματοφαρυγγική καντιντίαση 10 ημέρες μετά τη γέννηση του. Είχε απομονωθεί *C. albicans* στο αρχικό δείγμα από την περιοχή του πρωκτού. Ελήφθησαν εκ νέου δείγματα από τον πρωκτό και από το στοματικό βλεννογόνο του νεογνού την 14η ημέρα ζωής, ενώ ήταν ακόμη υπό θεραπεία με νυστατίνη *per os*. Απομονώθηκε εκ νέου *C. albicans* και στα δυο δείγματα. Την 28η ημέρα ζωής το νεογνό ήταν ελεύθερο συμπτωμάτων.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αποικισμό των νεογνών

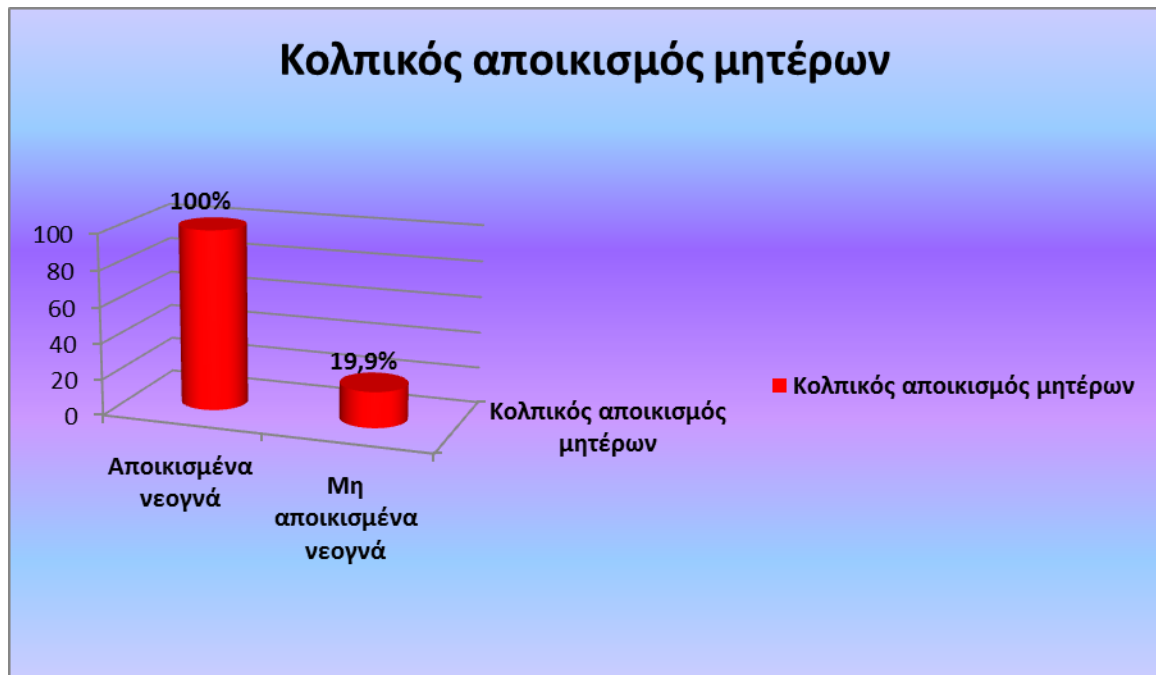
Από τα 347 νεογνά που συμμετείχαν στη μελέτη βρέθηκαν αποικισμένα 16, ενώ τα 331 δεν ανέπτυξαν αποικίες *Candida*. Όσον αφορά την ομάδα των αποικισμένων νεογνών, όλα τα νεογνά προήλθαν από αποικισμένες μητέρες, με μέσο όρο ηλικίας τα 25 έτη. Από τα 16 αποικισμένα νεογνά, τα 15 γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, ενώ το ένα με καισαρική τομή, το οποίο βρέθηκε αποικισμένο με το μύκητα στο στοματικό βλεννογόνο. Ο μέσος όρος ηλικίας κύησης ήταν οι 39 εβδομάδες. Ο μέσος όρος για το βάρος γέννησης ήταν 3.330 γραμμάρια, για το μήκος σώματος τα 50,8 εκατοστά και για την περίμετρο κεφαλής τα 34,5 εκατοστά. Με βάση το περιγεννητικό ιστορικό προέκυψε ότι μόνο ένα νεογνό έπασχε από κάποιο νόσημα, ενώ κανένα δεν ελάμβανε αντιβιοτική αγωγή. Τέλος, τα 9 από τα 16 νεογνά είχαν επιτυχή έναρξη μητρικού θηλασμού.

Όσον αφορά την ομάδα των μη αποικισμένων νεογνών (331) παρατηρήθηκε ότι 66 νεογνά προήλθαν από αποικισμένες μητέρες, ενώ 265 από μη αποικισμένες. Επίσης, 266 νεογνά προήλθαν από φυσιολογικό τοκετό και 65 από καισαρική τομή. Ο μέσος όρος ηλικίας των μητέρων τους ήταν τα 26 έτη, με μέσο όρο ηλικία κύησης τις 39 εβδομάδες. Ο μέσος όρος για το βάρος γέννησης των μη αποικισμένων νεογνών ήταν 3.270 γραμμάρια, για το μήκος σώματος τα 50,5 εκατοστά και για την περίμετρο κεφαλής τα 34,4 εκατοστά. Από το περιγεννητικό ιστορικό προέκυψε ότι 28 νεογνά έπασχαν από κάποιο νόσημα, ενώ 12 ήταν υπό αντιβιοτική αγωγή. Τέλος, 181 από τα 331 νεογνά είχαν επιτυχή έναρξη μητρικού θηλασμού.

Διαπιστώθηκε ότι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για αποικισμό νεογνών με *Candida* είναι ο κολπικός αποικισμός των μητέρων τους (100% έναντι 19,9%; $P < 0,0001$), όπως φαίνεται στο γράφημα 6. Παρατηρήθηκε ότι ο φυσιολογικός τοκετός σχετίζεται με τον αποικισμό του νεογνού, καθώς σχεδόν όλα τα αποικισμένα νεογνά, δηλαδή 15 από τα 16 γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού δεν ήταν δυνατό να γίνει η ανάλογη στατιστική ανάλυση για την περαιτέρω απόδειξη του. Αναλυτικά όλοι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν, ως προς τη συσχέτιση τους με τον αποικισμό των μητέρων και των νεογνών τους αναφέρονται στον πίνακα 5.

Γράφημα 6

Κύριος προδιαθεσικός παράγοντας νεογνικού αποικισμού



Συσχέτιση μητρικού και νεογνικού αποικισμού

Από τα 16 αποικισμένα νεογνά, τα 14 (87,5%) γεννήθηκαν από μητέρες αποικισμένες με μεγάλη συγκέντρωση μύκητα, καθώς παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανάπτυξη αποικιών (3+ ή 4+) *Candida* στην καλλιέργεια των αντίστοιχων μητρικών κολπικών δειγμάτων. Συγκεκριμένα 9 αποικισμένα νεογνά (36%) γεννήθηκαν από μητέρες αποικισμένες στο μεγαλύτερο βαθμό (4+) με *Candida*, ήτοι 9/25, ενώ μόνο 2 αποικισμένα νεογνά (10,6%) γεννήθηκαν από μητέρες αποικισμένες με μικρότερες συγκεντρώσεις του μύκητα (1+ ή 2+), ήτοι 2/19 (36% έναντι 10,6%, RR: 1,40, 95% CI:1,00–1,95, one-tailed P = 0,05). Ιδιαίτερα για την ομάδα των 16 αποικισμένων μητέρων-νεογνών, 9 αποικισμένα νεογνά (56%) προήλθαν από μητέρες αποικισμένες στο μεγαλύτερο βαθμό (4+) με *Candida*, ήτοι 9/16, ενώ κανένα νεογνό δεν προήλθε από μητέρα αποικισμένη με τη μικρότερη συγκέντρωση μύκητα(1+). Ο βαθμός ανάπτυξης αποικιών *Candida* στην καλλιέργεια των δειγμάτων από τα ζεύγη νεογνών-μητέρων φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 6.

Πίνακας 6.

Βαθμός αποικισμού από *C .albicans* στα ζεύγη αποικισμένων νεογνών-μητέρων

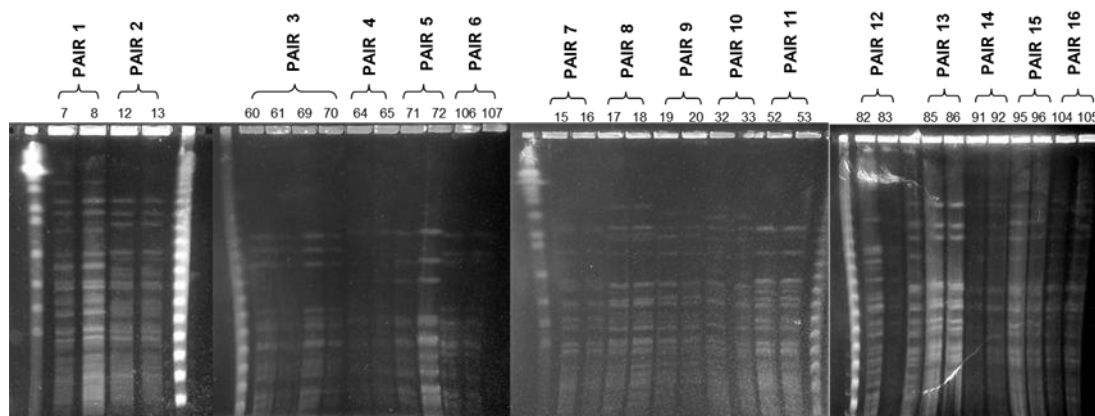
Βαθμός αποικισμού	Νεογνό 1+	Νεογνό 2+	Νεογνό 3+	Νεογνό 4+
Μητέρα 1+	0	0	0	0
Μητέρα 2+	0	1	0	1
Μητέρα 3+	4	0	1	0
Μητέρα 4+	5	3	0	1

Επιδημιολογική τυποποίηση των στελεχών *Candida albicans* που απομονώθηκαν από τα ζεύγη μητέρων-νεογνών

Με την ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE), έγινε η επιδημιολογική τυποποίηση των στελεχών *Candida albicans* που απομονώθηκαν από τα ζεύγη μητέρων-νεογνών. Σε όλες τις περιπτώσεις το στέλεχος των παιδιών ήταν το ίδιο με αυτό της μητέρας τους (Εικόνα 21). Τα στελέχη *Candida albicans* των μητέρων δεν είναι πανομοιότυπα. Με τη χρήση της περιοριστικής ενδονουκλεάσης BssHII για την πέψη του γενωμικού DNA και ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο, αποδείχθηκε ότι τα στελέχη αυτά διαφέρουν μεταξύ τους (Εικόνα 22). Επίσης, έγινε μελέτη του καρυότυπου των στελεχών *Candida* των μητέρων, με ηλεκτροφόρηση. Η μέθοδος, που χρησιμοποιήθηκε, φαίνεται να έχει μικρότερη διακριτική ικανότητα από την προηγούμενη, καθώς ανέδειξε ότι 7 στελέχη (μητέρων) είναι ίδια μεταξύ τους.

Εικόνα 21.

Απεικόνιση PFGE των 16 όμοιων ζευγαριών μητέρας-βρέφους (1-16)

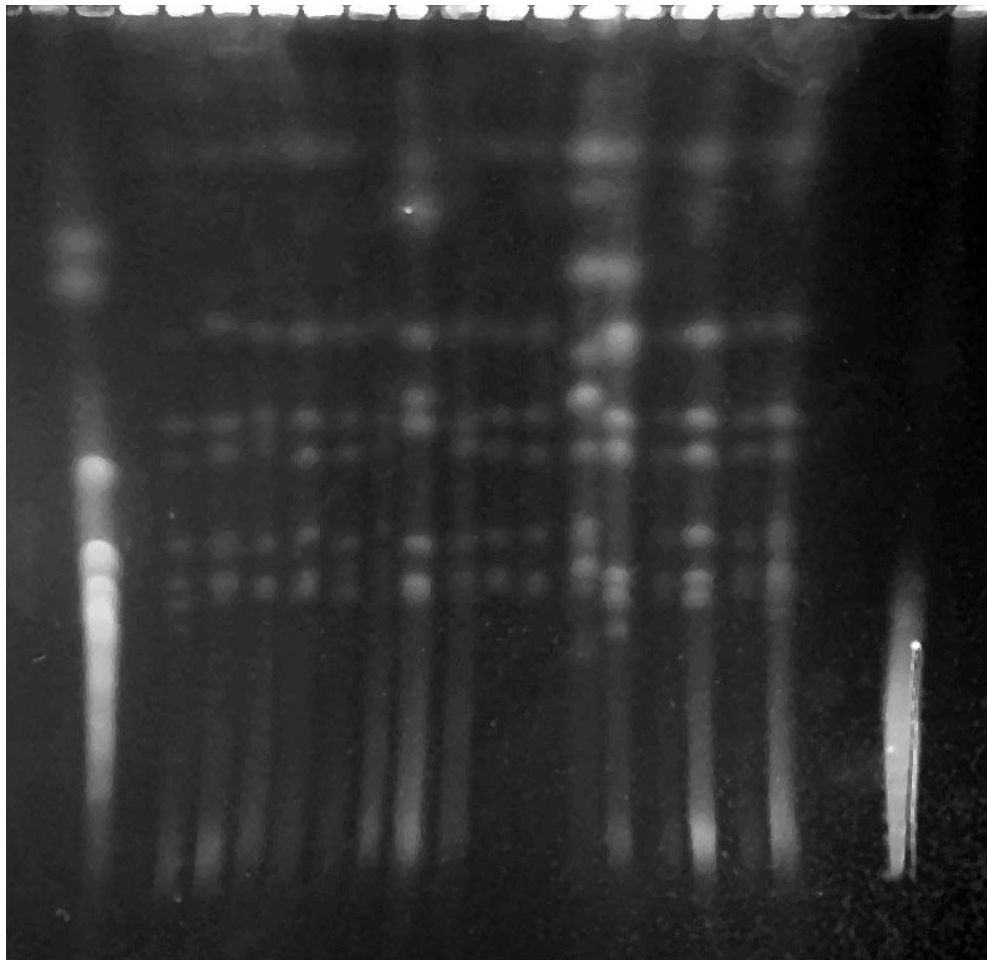


Εικόνα 22.

Karyotyping των 16 μητρικών στελεχών *C. albicans*

με χρήση περιοριστικής ενδονουκλεάσης BssHII

L1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 L2



Έλεγχος ευαισθησίας των απομονωθέντων στελεχών ζυμομυκήτων

Στον Πίνακα 7 παρατίθενται τα αποτελέσματα της *in vitro* ευαισθησίας των ζυμομυκήτων που απομονώθηκαν από τις μητέρες και τα νεογνά έναντι των εξής αντιμυκητιακών φαρμάκων: αμφοτερικίνη Β, 5-φλουοροκυτοσίνη, κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη. Επίσης, καταγράφηκε η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC, minimum inhibitory concentration) των αντιμυκητιακών φαρμάκων έναντι των στελεχών *Candida* που απομονώθηκαν από μητέρες και νεογνά (Πίνακας 8). Όσον αφορά το είδος *C.albicans* όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στην αμφοτερικίνη Β, ενώ στην ιτρακοναζόλη παρουσίασαν ευαισθησία 94,1% και 93,8% των στελεχών που απομονώθηκαν από τις μητέρες και τα νεογνά, αντίστοιχα. Από τα 68 στελέχη *C.albicans* που απομονώθηκαν από όλα τα μητρικά δείγματα, μόνο 3 παρουσίασαν αντοχή στην κετοконаζόλη. Τα μητρικά στελέχη *C.glabrata* ήταν ανθεκτικά στις αζόλες, σε ποσοστό 90,9% (10 από τα 11 στελέχη), γεγονός συμβατό με δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας (138). Όλα τα στελέχη *C.glabrata* ήταν ευαίσθητα στην αμφοτερικίνη Β, καθώς και στην 5-φλουοροκυτοσίνη, ενώ μόνο το 45% στην βορικοναζόλη, το 18% στη φλουконаζόλη και το 9% στην ιτρακοναζόλη. Επίσης το ένα και μοναδικό στέλεχος *Saccharomyces cerevisiae* ήταν ανθεκτικό στην κετοконаζόλη, τη φλουконаζόλη και την ιτρακοναζόλη. Οι επίτοκες στην πλειοψηφία τους ήταν αποικισμένες με 2 είδη *Candida*, τη *C.albicans* είτε τη *C.glabrata*. Στο γράφημα 7 φαίνεται σχηματικά η *in vitro* ευαισθησία των ειδών αυτών στα αντιμυκητιακά φάρμακα.

Το εύρος κατανομής των MICs των αντιμυκητιακών φαρμάκων για τα στελέχη *C. albicans* και *C. glabrata* που απομονώθηκαν (Πίνακας 7) έχει ως εξής:

- Εύρος MICs της αμφοτερικίνης Β έναντι της *C.albicans*: 0,016-0,25μg/ml και έναντι της *C.glabrata*: 0,094-0,5μg/ml (ευαισθησία $\leq$ 0,5μg/ml).
- Εύρος MICs της 5-φλουοροκυτοσίνης έναντι της *C.albicans*: 0,032- $\geq$ 32μg/ml και έναντι της *C.glabrata*: 0,012-0,125μg/ml (ευαισθησία $\leq$ 4μg/ml).
- Εύρος MICs της κετοконаζόλης έναντι της *C.albicans*: 0,004- $\geq$ 32μg/ml και έναντι της *C.glabrata*: 0,25-12μg/ml (ευαισθησία $\leq$ 0,125μg/ml).

- Εύρος MICs της φλουконаζόλης έναντι της *C.albicans*: 0,025- $\geq$ 256 μ g/ml και έναντι της *C.glabrata*: 1,5-48 μ g/ml (ευαισθησία $\leq$ 8 μ g/ml).
- Εύρος MICs της ιτρακοναζόλης έναντι της *C.albicans*: 0,004- $\geq$ 32 μ g/ml και έναντι της *C.glabrata*: 16- $\geq$ 32 μ g/ml (ευαισθησία $\leq$ 0,125 μ g/ml).
- Εύρος MICs της βορικοναζόλης έναντι της *C.albicans*: 0,004- $\geq$ 32 μ g/ml και έναντι της *C.glabrata*: 0,25-3 μ g/ml (ευαισθησία $\leq$ 1 μ g/ml).

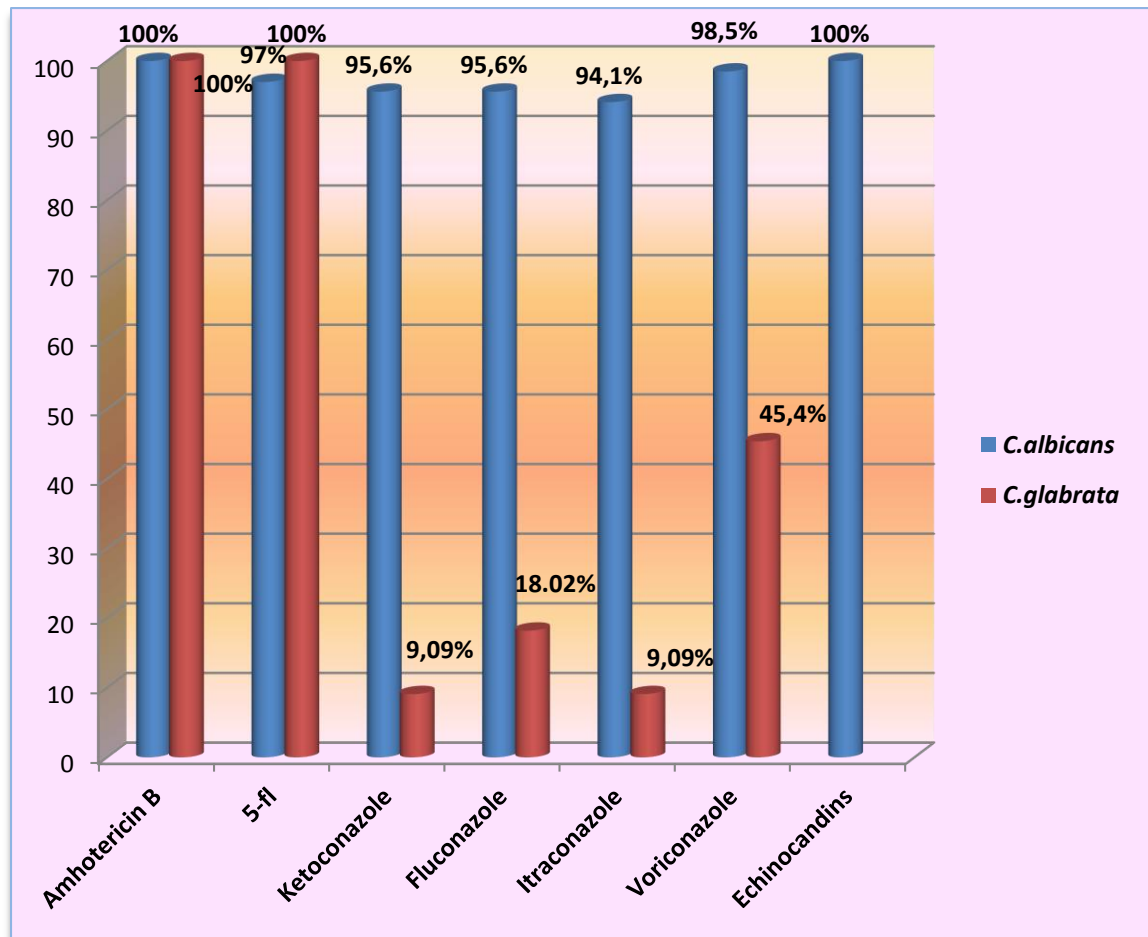
Επιπλέον, όσον αφορά τα στελέχη *Candida* που απομονώθηκαν από τα 16 ζεύγη αποικισμένων μητέρων-νεογνών, προσδιορίστηκε η ευαισθησία τους έναντι των εχινοκανδινών κασποφουγκίνη, ανιδουλαφουγκίνη και μикаφουγκίνη. Διαπιστώθηκε ότι όλα τα στελέχη *C.albicans* ήταν ευαίσθητα στις εχινοκανδίνες.

Πίνακας 7. *In vitro* ευαισθησία στελεχών μυκήτων που απομονώθηκαν από αποικισμένες μητέρες και νεογνά έναντι των αντιμυκητιακών

Ευαίσθητα στελέχη, αρ. (%)						
	Ampho B	5fluoro	Ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole
Στέλεχη από μητέρες						
<i>C. albicans</i>	68 (100%)	66 (97%)	65 (95.6%)	65 (95.6%)	64 (94.1%)	67 (98.5%)
<i>C. glabrata</i>	11 (100%)	11 (100%)	1 (9.09%)	2 (18.2%)	1 (9.09%)	5 (45.4%)
<i>C. tropicalis</i>	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>C.parapsilosis</i>	1 (100%)	1(100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>C. famata</i>	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>S. cerevisiae</i>	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
Σύνολο	83 (100%)	81 (97,6%)	69 (83,1%)	70 (84,3%)	68 (81,9%)	76 (91,6%)
Στέλεχη από νεογνά						
<i>C. albicans</i>	16 (100%)	15 (93,8%)	16 (100%)	16 (100%)	15 (93.8%)	16 (100%)
MIC εύρος (μg/ml)						
<i>C. albicans</i>	0,016-0.25	0,023 -≥32	0,004 - ≥32	0,025 -≥256	0,004 - ≥32	0,004 - ≥32
<i>C. glabrata</i>	0,094 -0,5	0,012-0,125	0,25 - 12	1,5 - 48	16 - ≥32	0,25 - 3

Γράφημα 7

In vitro ευαισθησία στελεχών *C. albicans*, *C. glabrata*
που απομονώθηκαν
από την πλειοψηφία (95%) των αποικισμένων μητέρων



Πίνακας 8.

Κατανομή τιμών της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) των αντιμυκητιακών φαρμάκων έναντι των 84 στελεχών *C.albicans* που απομονώθηκαν από μητέρες και νεογνά.

Ποσότητα στελεχών, ανάλογα με την τιμή MIC (μg/ml)

Αντιμυκητιακό φάρμακο	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	≥32	64	≥256
Amphotericin B	74	5	5											
5- fluorocytosine	63	7	2	1	6	1		1				3		
Ketoconazole	81								1			2		
Fluconazole	15	9	20	17	12	3		2		2	1		2	1
Itraconazole	74	4					3					2		
Voriconazole	74		4	2	1	2						1		

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα νεογνά αποκτούν τη *Candida* μέσω κάθετης ή οριζόντιας μετάδοσης. Στην κάθετη μετάδοση το νεογνό αποκτά το μύκητα κατά την κύηση ή κατά τον τοκετό. Φαίνεται ότι ο αποικισμός του νεογνού ευνοείται κατά το φυσιολογικό τοκετό, όπου το νεογνό έρχεται σε απευθείας επαφή με την αποικισμένη χλωρίδα του κολπικού επιθηλίου, σε αντίθεση με τη καισαρική τομή. Υπολογίζεται ότι ανευρίσκεται *C.albicans* στις κολπικές εκκρίσεις των εγκύων, σε ποσοστό 25-30%, κατά το τελευταίο διάστημα της κύησης, και ότι περίπου 70-85% αυτών των γυναικών μεταδίδει το μύκητα στα νεογνά τους, με αποτέλεσμα 22-24% όλων των νεογνών να αποκτά *Candida* κατά τη γέννηση τους. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η μητέρα είναι η πηγή μετάδοσης του μύκητα στο νεογνό (139). Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας σε παγκόσμιο επίπεδο, όσον αφορά τη νεογνική καντιντίαση, καθώς και τον αποικισμό των νεογνών με *Candida*, αφορά κυρίως πρόωρα και λιποβαρή νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ. Η επίπτωση του αποικισμού στα νοσηλευόμενα νεογνά ποικίλει από 10% κατά την 1η εβδομάδα νοσηλείας έως 64% την 4η εβδομάδα νοσηλείας (140). Σε αντίθεση στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν, ως επί το πλείστον, υγιή τελειόμηνα νεογνά και οι μητέρες τους.

Στη μελέτη μας ο αποικισμός του κόλπου των εγκύων με *Candida* προσδιορίστηκε 23,6%. Το ποσοστό αυτό βρίσκεται μέσα στο ευρύ φάσμα διακύμανσης των προαναφερθέντων ποσοστών από άλλες μελέτες, μεταξύ 5,6% έως και 69,2% (98-99). Το είδος μύκητα που εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα είναι η *C.albicans* (81.9%) και αμέσως μετά ακολουθεί η *C.glabrata* (13.2%). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τις αναφερόμενες συχνότητες αποικισμού του κολπικού επιθηλίου των εγκύων, όσον αφορά τα αντίστοιχα είδη (141-144). Σε μεγάλη μελέτη για τη διερεύνηση του αποικισμού του κόλπου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 13.914 γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι 83% των εγκύων ήταν αποικισμένες με *C.albicans*, παρουσιάζοντας αυξημένη συχνότητα στη μαύρη φυλή και στις ανύπαντρες γυναίκες (51).

Επίσης η μελέτη μας ανέδειξε ότι το κάπνισμα και η συνουσία κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τον κολπικό αποικισμό με

Candida των εγκύων. Συγκεκριμένα το κάπνισμα έχει ήδη συσχετιστεί με τη στοματική καντιντίαση και τη βακτηριακή κολπίτιδα, αλλά όχι με τη αιδοιοκολπική καντιντίαση από τη *C.albicans*. Επίσης, με βάση το ατομικό ιστορικό των γυναικών, διαπιστώθηκε ότι η συμπτωματική αιδοιοκολπική καντιντίαση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης αποτελούσε προδιαθεσικό παράγοντα για τον αποικισμό του κόλπου των επίτοκων με *Candida*. Άλλες μεταβλητές που μελετήθηκαν είναι: ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, αντιμυκητιασικά και αντιβιοτικά), η κατανάλωση γιαουρτιού, η πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων καθώς και το ιστορικό προηγούμενων κύσεων, οι οποίες δεν είχαν στατιστικά σημαντική σχέση με τον κολπικό αποικισμό. Αναφέρεται ότι η συχνή κατανάλωση γιαουρτιού μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι στον αποικισμό και την εκδήλωση συμπτωματικής καντιντίας, πράγμα το οποίο δεν διαπιστώσαμε στη μελέτη μας.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, κλινική εικόνα αιδοιοκολπικής καντιντίας εμφάνιζαν οι επίτοκες σε ποσοστό 18,7% (64/347), ενώ έλαβαν αντιμυκητιακή αγωγή σε μικρότερο ποσοστό 13,8% (48/347). Οι επίτοκες, οι οποίες δεν ήταν αποικισμένες κατά τη δειγματοληψία, ανέφεραν αιδοιοκολπική καντιντίαση κατά την εγκυμοσύνη σε ποσοστό 15,8% (42/265), ενώ αντιμυκητιακή θεραπεία έλαβαν σε ποσοστό 12,8% (34/265). Όσον αφορά τις αποικισμένες επίτοκες, κλινική εικόνα αιδοιοκολπικής καντιντίας εμφάνιζαν σε ποσοστό 26,8% (22/82), για την οποία έλαβαν αντιμυκητιακή αγωγή σε ποσοστό 17% (14/82). Παρατηρήσαμε ότι οι επίτοκες που ανέφεραν επεισόδιο αιδοιοκολπικής καντιντίας κατά την κύηση παρουσίασαν διαφορές ως προς τον κολπικό αποικισμό τους λίγες ώρες πριν από τον τοκετό, σε σχέση με τη λήψη αντιμυκητιακών φαρμάκων κατά την κύηση. Έτσι οι επίτοκες, οι οποίες δεν βρέθηκαν αποικισμένες έλαβαν αντιμυκητιακή αγωγή σε μεγάλο ποσοστό 80,9% (34/42) για την αιδοιοκολπική καντιντίαση που είχαν κατά τη διάρκεια της κύησης. Αντίθετα οι επίτοκες που ήταν αποικισμένες λίγο πριν τον τοκετό είχαν λάβει αντιμυκητιακή αγωγή σε μικρότερο ποσοστό 63,6% (14/22). Ιδιαίτερα, όσον αφορά τις αποικισμένες επίτοκες, που άνηκαν στα αποικισμένα ζεύγη μητέρας-παιδιών, είχαν λάβει αντιμυκητιακή αγωγή μόνο σε ποσοστό 42,8% (3/7). Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, διαφαίνεται η καθοριστική σημασία της κατάλληλης αντιμυκητιακής αγωγής στην αντιμετώπιση και εξάλειψη του μύκητα.

Αν και οι περισσότερες επίτοκες δεν εμφάνιζαν κλινικά συμπτώματα αιδοιο-κολπικής καντιντίασης κατά τη δειγματοληψία, εντούτοις, προσδιορίστηκε η ευαισθησία στα αντιμυκητιασικά *in vitro*, καθώς αποτελεί αδρό στοιχείο ομοιότητας μεταξύ των στελεχών *Candida* στο ζεύγος μητέρας-παιδιού. Επίσης δίνει πρόσθετες πληροφορίες στη μελέτη του φαινοτύπου της *Candida* στη γεωγραφική περιοχή μας. Όσον αφορά το είδος *C.albicans* όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στην αμφοτερικίνη Β, ενώ στην ιτρακοναζόλη παρουσίασε ευαισθησία το 94,1% των στελεχών που απομονώθηκαν από τις επίτοκες. Από τα 68 στελέχη *C.albicans* που απομονώθηκαν από τα μητρικά δείγματα μόνο 3 παρουσίασαν αντοχή στην κετοконаζόλη. Τα μητρικά στελέχη *C.glabrata* ήταν ανθεκτικά στις αζόλες, σε ποσοστό 90,9% (10 από τα 11 στελέχη), γεγονός που συμφωνεί με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας (138). Όλα τα στελέχη *C.glabrata* ήταν ευαίσθητα στην αμφοτερικίνη Β, καθώς και στην 5-φλουοροκυτοσίνη, ενώ μόνο το 45% στην βορικοναζόλη, το 18% στη φλουконаζόλη και το 9% στην ιτρακοναζόλη. Το μοναδικό στέλεχος *Saccharomyces cerevisiae* ήταν ανθεκτικό στην κετοконаζόλη, τη φλουконаζόλη και την ιτρακοναζόλη.

Ο αποικισμός των νεογνών με *Candida* ήταν 4,6% με μοναδικό είδος τη *C.albicans*. Η χαμηλή συχνότητα αποικισμού μάλλον οφείλεται στη συμμετοχή υγιών τελειόμηνων νεογνών στην έρευνα, ενώ μόνο 3 πρόωρων ή λιποβαρών νεογνών. Τα πρόωρα και τα λιποβαρή νεογνά χαρακτηρίζονται από μικρότερη ηλικία κύησης χαμηλότερο βάρος γέννησης και εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα αποικισμού. Σε μια μεγάλη ανασκόπηση των Manzoni και συνεργατών (58) διαπιστώθηκε παρόμοιο ποσοστό αποικισμού (4,7%) όσον αφορά τα VLBW νεογνά που ήταν αποικισμένα από τη γέννηση τους. Σε αυτή την ανασκόπηση συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 336 VLBW νεογνά που νοσηλεύτηκαν σε 8 ΜΕΝΝ της Ιταλίας, τα οποία διαιρέθηκαν σε 2 ομάδες, ανάλογα με την οδό απόκτησης του μύκητα. Συγκεκριμένα στη 1^η ομάδα συμμετείχαν τα νεογνά στα οποία απομονώθηκε ο μύκητας από την περιοχή του ωτός κατά τη γέννηση ή από οποιαδήποτε άλλη ανατομική θέση εντός των 2 πρώτων ημερών της ζωής και διαπιστώθηκε αποικισμός σε ποσοστό 4,7%. Στη 2^η ομάδα συμμετείχαν τα νεογνά τα οποία απέκτησαν το μύκητα μετά την 3^η ημέρα της ζωής και διαπιστώθηκε αποικισμός σε ποσοστό 11,4%. Επίσης, τα νεογνά της πρώτης

ομάδας εμφάνιζαν μεγαλύτερη ηλικία κύησης, μεγαλύτερο βάρος γέννησης και είχαν γεννηθεί με φυσιολογικό τοκετό στην πλειοψηφία τους.

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι ο βλεννογόνος του πρωκτού ήταν αποικισμένος σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι ο βλεννογόνος της στοματικής κοιλότητας. Είναι γνωστό ότι η *Candida* αποικίζει το γαστρεντερικό σύστημα των νεογνών σε ποσοστό 4,8% έως 10%, με κυρίαρχο είδος τη *C.albicans* (70,126). Δεν γνωρίζουμε όμως αρκετά για τη διαδικασία αποικισμού τόσο της στοματικής κοιλότητας, όσο και του πρωκτού (141, 143-145). Ο μύκητας αποικίζει τη στοματική κοιλότητα από τη γέννηση με συνεχή αύξηση έως και το 18ο μήνα της ζωής, οπότε και αρχίζει η κάμψη (141). Ο αποικισμός του πρωκτού φαίνεται να εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα (146-147). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η στοματική κοιλότητα αποτελεί την πρώτη περιοχή του ανθρώπινου σώματος που αποικίζεται από το μύκητα (148), πράγμα το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη μας κατά την οποία έγινε δειγματοληψία στην αρχή της νεογνικής περιόδου. Αυτό, ίσως, οφείλεται στο διαφορετικό σχεδιασμό της μελέτης και στην ημέρα της ζωής που πραγματοποιήθηκε η λήψη δειγμάτων. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε προοπτική μελέτη για τον νεογνικό αποικισμό από *Candida* που πραγματοποιήθηκε με λήψη δειγμάτων από το στοματοφάρυγγα, το δέρμα και την περιοχή του πρωκτού σε 118 VLBW νεογνά διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα αποικισμού από τον πρωκτό κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Η διερεύνηση του αποικισμού συνεχίστηκε έως και 10 εβδομάδες νοσηλείας σε MENN, με αποτέλεσμα να καταγραφεί ο αθροιστικός κίνδυνος για κάθε θέση αποικισμού. Διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος αποικισμού του βλεννογόνου του πρωκτού ήταν 20% μετά τις 3 εβδομάδες ζωής, 25% μετά τις 6 εβδομάδες ζωής και 27% μετά τη 10^η εβδομάδα. Ο κίνδυνος αποικισμού της επιδερμίδας παρουσίασε σταδιακή αύξηση από 12%, σε 17% και 23% αντίστοιχα. Ο κίνδυνος αποικισμού της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας ήταν 14% στο τέλος της τρίτης εβδομάδας της ζωής και παρέμεινε σταθερά στο ίδιο ποσοστό σε όλη τη διάρκεια νοσηλείας (149).

Σε μελέτη των Y. Ali και συνεργατών (139), η συχνότητα αποικισμού των νεογνών ήταν 12,8%. Σε αυτή τη μελέτη διερευνήθηκαν 102 πρόωρα, πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά (VLBW και ELBW) κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους σε MENN, 70 από τα οποία γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό.

Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα αποικισμού των νεογνών με *Candida* ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το βάρος γέννησης αλλά και την ηλικία κύησης. Επίσης ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αποικισμό ήταν ο αποικισμός του κόλπου της μητέρας, καθώς όλα τα αποικισμένα νεογνά προήλθαν από αποικισμένες μητέρες και είχαν χαρακτηριστικά το ίδιο στέλεχος *Candida* με τη μητέρα τους. Η πιο συχνή θέση αποικισμού ήταν ο πρωκτός (88,8%) με δεύτερη κατά σειρά τη στοματική κοιλότητα (55,5%). Σε μεγάλη μερίδα των νεογνών (77,7%) διαπιστώθηκε ταυτόχρονα αποικισμός δυο διαφορετικών ανατομικών θέσεων και μάλιστα θεωρείται ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για συστηματική καντιντίαση σε αυτές τις περιπτώσεις. Πιο συχνά ανευρέθηκε ο μύκητας την 3^η ημέρα της ζωής (88,8%). Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του νεογνικού αποικισμού και της μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας από την έναρξη πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων έως τον τοκετό. Αυτό, πιθανώς, εξηγείται από τη μεγαλύτερη έκθεση των νεογνών στις μητρικές κολπικές εκκρίσεις στην περίπτωση ρήξης εμβρυικών υμένων, ευνοώντας την ανιούσα λοίμωξη.

Σε μελέτη των Pinhat και συνεργατών (140) διαπιστώθηκε ότι 15,9% πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους VLBW ήταν αποικισμένα μέχρι την 7^η ημέρα της ζωής, ενώ το ποσοστό διπλασιάστηκε σε 31,8% μέχρι την 28^η ημέρα της ζωής. Ο αποικισμός του πρωκτού ήταν συχνότερος (89,09%) σε σχέση με τη βιβλιογραφία που αναφέρει ποσοστό 74% για τον αποικισμό του πρωκτού. Το συχνότερο είδος ήταν *C.albicans* που είχε τη μεγαλύτερη λοιμογονικότητα, ενώ δεύτερο είδος κατά σειρά ήταν *C.parapsilosis* με μικρότερη λοιμογονικότητα. Ο φυσιολογικός τοκετός και η λευκοκυττάρωση ήταν παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό κατά τη διάρκεια νοσηλείας.

Στη δική μας μελέτη όλα τα νεογνά ήταν αποικισμένα με *C.albicans*, η οποία κυρίως εμπλέκεται στην κάθετη μετάδοση, σε αντίθεση με τη *C.parapsilosis* η οποία παρατηρείται κυρίως στα νεογνά κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους σε ΜΕΝΝ, λόγω οριζόντιας μετάδοσης (58-59, 140). Ενδιαφέρον είναι ότι παρατηρείται συχνότερα *C.parapsilosis* στα παιδιά από ότι στους ενήλικες (40% έναντι 33%), πιθανόν λόγω της αυξημένης συχνότητας αποικισμού του δέρματος των χεριών των ατόμων του υγειονομικού προσωπικού, που στελεχώνουν τις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας και

έρχονται σε καθημερινή επαφή με τα νεογνά (150). Στη μελέτη μας σχεδόν όλα τα νεογνά δε νοσηλεύτηκαν σε MENN.

Όλες οι επίτοκες που δεν είχαν αποικιστεί κολπικά με το μύκητα γέννησαν νεογνά που επίσης δεν ήταν αποικισμένα. Αντίθετα, όλα τα νεογνά που βρέθηκαν αποικισμένα προήλθαν από αποικισμένες μητέρες. Έτσι προέκυψαν αποικισμένα νεογνά σε ποσοστό 19,5% (16/82), όσον αφορά το σύνολο των αποικισμένων μητέρων. Η μελέτη μας ανέδειξε ότι 1 στα 5 νεογνά που προέρχονται από αποικισμένες μητέρες θα αποικιστεί κατά τις πρώτες ώρες της ζωής του με *Candida*. Στα 16 ζεύγη μητέρας-παιδιού απομονώθηκε χαρακτηριστικά ένας και μοναδικός εκπρόσωπος *Candida*, η *C.albicans*. Επιπλέον, σε κάθε ζεύγος μητέρας-νεογνού προσδιορίστηκε η ευαισθησία της *C.albicans* έναντι των αντιμυκητιακών φαρμάκων και διαπιστώθηκε χαρακτηριστικά ίδια ευαισθησία τόσο για το στέλεχος της μητέρας όσο και του νεογνού. Τελικά, η μοριακή τυποποίηση ανέδειξε ότι σε κάθε ζεύγος μητέρας-παιδιού το στέλεχος της μητέρας ήταν πανομοιότυπο με το στέλεχος του νεογνού. Με τη μέθοδο pulsed-field electrophoresis (PFGE) και συμπληρωματικά τη χρήση της περιοριστικής ενδονουκλεάσης PFGE-BssHII διαπιστώθηκε ότι τα 16 μητρικά στελέχη *Candida* ήταν διαφορετικά μεταξύ τους. Αξίζει να αναφερθεί, ότι κατά την εφαρμογή μοριακών τεχνικών, χρησιμοποιήθηκε αρχικά η μέθοδος karyotyping των στελεχών των μητέρων, η οποία ανέδειξε ότι 7 στελέχη (μητέρων) ήταν ίδια μεταξύ τους, καθώς η μέθοδος αυτή φαίνεται να διαθέτει μικρότερη διακριτική ικανότητα από την πιο ειδική PFGE-BssHII (137). Επιπλέον, διαπιστώθηκε η εξαιρετική ευαισθησία του είδους *C.albicans* στα αντιμυκητιακά φάρμακα, καθώς όλα τα στελέχη που απομονώθηκαν από τα ζεύγη μητέρας-νεογνού ήταν ευαίσθητα στην αμφοτερικίνη-B, στις αζόλες, στη 5-φλουοροκυτοσίνη, καθώς και στις εχινοκανδίνες.

Μελετήσαμε το μητρικό θηλασμό, ως πιθανή μεταβλητή στον αποικισμό του νεογνού, χωρίς όμως να διαπιστώσουμε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τους. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι μόνο οι μισές περίπου (55%) μητέρες είχαν καταφέρει επιτυχή έναρξη θηλασμού τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό, εύρημα που αναδεικνύει τον ελλειπή προσανατολισμό προς την εδραίωση του μητρικού θηλασμού, ήδη από τις πρώτες ώρες της ζωής του νεογνού. Μάλιστα, οι γυναίκες που γέννησαν με καισαρική τομή εμφάνιζαν μικρότερα ποσοστά (30%) σε σχέση με τις

γυναίκες που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό (60%), γεγονός που πιθανότερα οφείλεται στην ταχύτερη αποκατάσταση και δραστηριοποίηση της μητέρας στην περίπτωση του φυσιολογικού τοκετού.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης φαίνεται ότι τα νεογνά αποκτούν το μύκητα *Candida* μέσω της κάθετης μετάδοσης. Τα αποικισμένα νεογνά της μελέτης μας πληρούν τα κριτήρια της κάθετης μετάδοσης, όπως αναφέρονται σε έρευνα των Bliss και συνεργατών (151) και είναι τα εξής:

1. το αποικισμένο νεογνό προέρχεται από μητέρα αποικισμένη με *C. albicans*.
2. το νεογνό αποικίστηκε με *C.albicans* εντός της 1^{ης} εβδομάδας ζωής.
3. το νεογνικό στέλεχος *C.albicans* είναι πανομοιότυπο με το μητρικό στέλεχος *C.albicans*.

Όλα τα αποικισμένα νεογνά ήταν τελειόμηνα και υγιή, εκτός από ένα. Συγκεκριμένα αυτό το νεογνό βρέθηκε αποικισμένο στη στοματική κοιλότητα και νοσηλεύτηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας. Το νεογνό προήλθε από αποικισμένη μητέρα με φυσιολογικό τοκετό, ύστερα από 40 εβδομάδες κύησης και είχε βάρος γέννησης 3.250γρ. Είναι ενδιαφέρον ότι ο αποικισμός των νεογνών με *Candida* έχει μελετηθεί κυρίως σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε Μονάδες Νεογνών, όπου η οριζόντια μετάδοση υπερτερεί, σε αντίθεση με τη μελέτη μας. Σε μελέτη των Bliss και συνεργατών (151) η κάθετη μετάδοση ήταν το αίτιο αποικισμού για τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά σε ποσοστό 41%. Σε μελέτη των Waggoner-Fountain και συνεργατών (145) διαπιστώθηκε, ότι μόνο 14% από τα ζεύγη μητέρων-πρόωρων νεογνών ήταν αποικισμένα με το ίδιο στέλεχος *C.albicans*. Σύμφωνα με τους Caramalac και συνεργάτες (141) το κολπικό επιθήλιο των μητέρων δεν αποτελούσε την κύρια πηγή μετάδοσης *Candida* στα τελειόμηνα νεογνά.

Παρατηρήσαμε ότι το μεγαλύτερο μέρος των αποικισμένων νεογνών προήλθε από μητέρες αποικισμένες με *Candida*, η οποία ανέπτυξε μεγάλη ποσότητα αποικιών κατά τη καλλιέργεια των μητρικών δειγμάτων. Από τα 16 αποικισμένα νεογνά τα περισσότερα, δηλαδή 9 (56%) προήλθαν από μητέρες αποικισμένες με *Candida*, η οποία ανέπτυξε τη μεγαλύτερη ποσότητα αποικιών (4+) στην καλλιέργεια των κολπικών δειγμάτων, ενώ αντίθετα κανένα αποικισμένο νεογνό δεν προέκυψε από γυναίκες

αποικισμένες με *Candida*, που ανέπτυξε τη μικρότερη ποσότητα αποικιών *Candida* (1+). Αυτό πιθανώς δείχνει την αιτιολογική συσχέτιση της αυξημένης ποσότητας του μύκητα στο κολπικό επιθήλιο με τον τελικό αποικισμό του νεογνού. Οι κύριοι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό του νεογνού ήταν ο αποικισμός του μητρικού κόλπου και ο φυσιολογικός τοκετός. Έχει αναφερθεί ότι η προωρότητα (<32 εβδομάδες κύησης) και το πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500gr) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό των νεογνών (142, 148, 150). Δεν επιβιβάσαμε κάτι τέτοιο, καθώς στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν μόνο ένα νεογνό με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (1420gr) και μόνο 2 νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 32 εβδομάδες.

Από τα 16 αποικισμένα νεογνά, τα 15 γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, ενώ το ένα με καισαρική τομή, το οποίο βρέθηκε αποικισμένο με το μύκητα στο στοματικό βλεννογόνο. Φαίνεται ότι στην περίπτωση του φυσιολογικού τοκετού, η κάθετη μετάδοση συμβαίνει κυρίως κατά τη δίοδο του νεογνού από τον κόλπο. Ο ρόλος του φυσιολογικού τοκετού ως περιγεννητικού παράγοντα κινδύνου στο νεογνικό αποικισμό, αναδείχθηκε έντονα στη μελέτη μας, καθώς σχεδόν όλα τα αποικισμένα νεογνά, δηλαδή 15 από τα 16, γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού δεν έγινε η ανάλογη στατιστική ανάλυση για να αποδειχθεί η στατιστική σημαντικότητα του. Διαπιστώθηκε ότι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για αποικισμό νεογνών με *Candida* είναι ο αποικισμός των μητέρων τους. Στη μελέτη μας ένα νεογνό ανέπτυξε στοματοφαρυγγική καντιντίαση, ενώ δεν παρατηρήθηκε συστηματική καντιντίαση σε κανένα νεογνό. Αυτό πιθανόν οφείλεται στο είδος της αρχικής ανατομικής θέσης αποικισμού του νεογνού, αλλά και στο δείγμα των νεογνών, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα οποία ήταν κατεξοχήν υγιή και τελειόμηνα. Αντίθετα, τα πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ για μεγάλο χρονικό διάστημα υπόκεινται σε αρκετούς επεμβατικούς χειρισμούς, αυξάνοντας τη πιθανότητα αποικισμού και εν συνεχεία καντιντίασης. Καταγράφεται ότι η μέση ηλικία κύησης για τα νεογνά με συστηματική καντιντίαση είναι 26 εβδομάδες, ενώ αντίστοιχα οι 35 εβδομάδες για όσα δεν έχουν (54). Είναι γνωστό ότι ο αποικισμός, κυρίως του ρινοφάρυγγα και του εντερικού βλεννογόνου, προηγείται της εκδήλωσης καντινταιμίας σε 42% των περιπτώσεων. Η μυκητιασική σηψαιμία έχει αυξημένο ποσοστό θνητότητας σε VLBW και ELBW νεογνά (60%) (134). Η συστηματική

καντιντίαση εμφανίζει 25-55% θνητότητα και σχετίζεται με πτωχή νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών που δεν κατέληξαν (103). Αναφέρεται ότι 57% των νεογνών που επιβιώνουν παρουσιάζουν διαταραχές νευρολογικού τύπου ακόμη και σε ηλικία 18 ετών (70).

Η διαρκής παρακολούθηση του αποικισμού των πρόωρων κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στη MENN είναι καθοριστικής σημασίας, γιατί αποτελεί αξιόπιστο δείκτη πιθανής συστηματικής μυκητίασης αυτών των νεογνών κατά τη νοσηλεία τους στη Μονάδα, και συμβάλλει στη πρόωπη διάγνωση. Σε όλες τις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας ο αποικισμός με *Candida* αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, τόσο για συστηματική καντιντίαση, όσο και για καντινταιμία (58, 105). Υπολογίζεται ότι 5-30% όλων των πρόωρων νεογνών που νοσηλεύονται στη MENN θα αναπτύξουν συστηματική καντιντίαση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Περίπου τα $\frac{3}{4}$ των νεογνών που εισάγονται σε MENN εμφανίζουν αποικισμό της στοματικής κοιλότητας ήδη από τον πρώτο μήνα ζωής, ενώ ένα ποσοστό θα αναπτύξει τελικά συστηματική καντιντίαση εξαιτίας του προϋπάρχοντος αποικισμού. Σε μελέτη στο Σαο Πάολο της Βραζιλίας, όπου συμπεριλήφθηκαν 125 VLBW νεογνά, διαπιστώθηκε αποικισμός της στοματικής κοιλότητας σε 19 νεογνά (15%) και επιπλέον καντινταιμία σε 12 από αυτά τα νεογνά (10%). Στο ήμισυ, δηλαδή 50% (6/12) των νεογνών με καντινταιμία απόδειχθηκε ότι το στέλεχος *Candida* που απομονώθηκε τόσο από το αίμα και όσο και από τη στοματοφαρυγγική κοιλότητα ήταν πανομοιότυπο, ενώ κατέληξε το 66% αυτών. Η μελέτη αυτή ενισχύει το ρόλο του αποικισμού της στοματικής κοιλότητας, ως σημαντικού παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη καντιντίας, με αποτέλεσμα την εφαρμογή νέων προληπτικών μέτρων στο συγκεκριμένο νοσοκομείο, υιοθετώντας προσεκτικό έλεγχο όσον αφορά τον αποικισμό του στοματοφάρυγγα και την έναρξη προφυλακτικής αγωγής με φλουκοναζόλη σε νεογνά με επιμένοντα αποικισμό (136).

Η ανατομική θέση του νεογνού που αποικίζεται από το μύκητα πιθανόν αποτελεί δείκτη διεισδυτικής νόσου. Έτσι, απομόνωση *Candida* από το ουροποιητικό σύστημα και από τον ενδοτραχειακό σωλήνα συνδέεται σε μεγαλύτερο ποσοστό με αυξημένη πιθανότητα για συστηματική καντιντίαση. Επίσης, άλλος δείκτης διεισδυτικότητας του μύκητα θεωρείται η πυκνότητα αποικισμού, η οποία εκφράζεται από τον αριθμό των ανατομικών θέσεων που είναι αποικισμένες (152). Έτσι, τα πρόωρα νεογνά τα οποία έχουν αποικιστεί σε περισσότερες από 3 ανατομικές θέσεις από

Candida παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης σε συστηματική καντιντίαση κατά 6,1 φορές. Το ποσοστό αυξάνει κατά 12,1 φορές, όταν πρόκειται για πρόωρα νεογνά που αποικίζονται σε περισσότερες από 4 ανατομικές θέσεις (105).

Ο αποικισμός έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για συστηματική καντιντίαση και καντινταιμία σε όλες τις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας. Υψηλό ποσοστό των αποικισμένων νεογνών, περίπου 15-40%, θα αναπτύξουν τελικά καντιντίαση (58). Σε μια μεγάλη ανασκόπηση των Manzonì και συνεργατών, όπου διερευνήθηκε ο αποικισμός VLBW νεογνών σε 8 Ιταλικές ΜΕΝΝ, διαπιστώθηκε ότι όλες οι περιπτώσεις συστηματικών καντιντιάσεων αφορούσαν νεογνά που είχαν αποικιστεί προηγουμένως με το μύκητα και μάλιστα διαπιστώθηκε ότι τα αποικισμένα νεογνά ανέπτυξαν τελικά συστηματική καντιντίαση σε ποσοστό 38%. Για τη θεραπεία της συστηματικής καντιντίας χορηγήθηκε ενδοφλέβια λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β σε δόση 3-5 mg/kg, ημερησίως, για 14-21 ημέρες (58). Κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΝΝ, ο αποικισμός ευνοείται από τη χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων, καθώς και H₂ ανταγωνιστών. Τα αντιβιοτικά διαταράσσουν τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των σαπρόφυτων και μυκήτων. Οι H₂ ανταγωνιστές μειώνουν τον αποτελεσματικό φραγμό που δημιουργεί το γαστρικό οξύ και προάγουν τις συνθήκες pH για την ανάπτυξη του μύκητα (58).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη από τον ασυμπτωματικό αποικισμό σε συστηματική νόσο αφορούν, τόσο το μύκητα, όσο και τον ξενιστή. Όσον αφορά το ξενιστή, οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη σοβαρότητα της νόσου, τα συνοδά χειρουργεία, την αντιμυκητιασική προφύλαξη, τη χορήγηση φαρμάκων, την παρουσία μηχανικών συσκευών υποστήριξης, τυχόν επεμβατικές διαδικασίες, τη διαταραχή δερματικού, βλεννογονικού και γαστρεντερικού φραγμού. Όσον αφορά το μύκητα, περιλαμβάνουν το είδος αλλά και την ποσότητα των ανατομικών θέσεων αποικισμού, καθώς και το είδος του μύκητα. Έτσι η *C.albicans* αποικίζει πιο συχνά περισσότερες ανατομικές θέσεις από ότι η *C.parapsilosis* (105). Όταν ο μύκητας εντοπίζεται να αποικίζει ανατομικές θέσεις εκτός της αιματικής κυκλοφορίας, του ΕΝΥ, του περιτοναϊκού υγρού και των ούρων, δεν χορηγείται αντιμυκητιασική θεραπεία, αφού παραδοσιακά δεν εφαρμόζεται θεραπεία για τον αποικισμό και μόνο (105).

Η αντιμυκητιασική προφύλαξη είναι ασφαλής και φαίνεται να μειώνει τη πιθανότητα αποικισμού με *Candida* καθώς και τη συστηματική καντιντίαση στα πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε MENN. Η νυστατίνη και η φλουκοναζόλη αποτελούν τα πιο καλά μελετημένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη, σήμερα, και θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικά (153-154). Η αποτελεσματικότητα της αντιμυκητιασικής προφύλαξης έναντι του αποικισμού με *Candida* και της συστηματικής καντιντίας κατά τη νοσηλεία στις MENN ήταν το αντικείμενο έρευνας σε ανασκόπηση των Chicella και συνεργατών, όπου συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 10.000 νεογνά, που έλαβαν μέρος σε 22 ερευνητικές εργασίες κατά το χρονικό διάστημα 1988-2010 (153). Τα περισσότερα νεογνά ήταν VLBW και ELBW. Σε 17 μελέτες διερευνήθηκε η χρήση φλουκοναζόλης, σε 3 μελέτες η χρήση νυστατίνης και σε 2 έγινε σύγκριση αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης έναντι της νυστατίνης. Το κύριο χαρακτηριστικό της νυστατίνης είναι ότι δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα, με αποτέλεσμα το φάρμακο να παραμένει επί μακρόν στην περιοχή αυτή, που κυρίως και πρωτίστως, αποικίζεται από *Candida*, ασκώντας αποτελεσματικότερη δράση έναντι του μύκητα. Υπάρχει η σκέψη, ότι το πλεονέκτημα αυτό της μακράς παρουσίας του φαρμάκου στο γαστρεντερικό σύστημα του πρόωρου νεογνού, επισκιάζεται από το γεγονός της πιθανής καταστροφής του ανώριμου εντερικού βλεννογόνου και την ανεπιθύμητη εξέλιξη σε νεκρωτική εντεροκολίτιδα (102). Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της νυστατίνης είναι λίγες, καθώς το φάρμακο δεν απορροφάται από τη συστηματική κυκλοφορία. Στα νεογνά θεωρείται ασφαλής η χορήγηση νυστατίνης, σε δόση 100.000 UI (1ml) από το στόμα, 3 έως 4 φορές την ημέρα. Η προφύλαξη με νυστατίνη σχετίζεται με μείωση τόσο της καντινταιμίας, όσο και της καντιντιασικής μηνιγγίτιδας, σε ποσοστό 54% για τα ELBW νεογνά και 56% για τα VLBW νεογνά, όπως καταγράφηκε σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που αφορούσε 14.778 νεογνά με ΒΣ<1500gr στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία, κατά τη χρονική περίοδο 1993-2006 (153-156).

Το φάρμακο, όμως, το οποίο έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί στην αντιμυκητιακή προφύλαξη είναι η φλουκοναζόλη. Είναι ευρέως φάσματος, αντιμυκητιακό, που ανήκει στην οικογένεια των τριαζολών και έχει χρονοεξαρτώμενη μυκητοστατική δράση. Επομένως κρίνεται απαραίτητο να καθοριστεί η κατάλληλη δόση καθώς και

το ανάλογο μεσοδιάστημα δόσεων, που θα διατηρήσει την επιθυμητή συγκέντρωση φαρμάκου στον οργανισμό. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που παρατηρείται είναι η ηπατοτοξικότητα, εμφανίζοντας ποικιλία εκδηλώσεων από την ήπια τρανσαμιναιμία έως ηπατίτιδα, χολόσταση ακόμη και ηπατική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητος ο εβδομαδιαίος έλεγχος ηπατικής λειτουργίας όλων των νεογνών που λαμβάνουν φλουκοναζόλη. Επίσης η φλουκοναζόλη αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά σε πρόωρα νεογνά, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά και οι μεθυλοξανθίνες. Η δόση της φλουκοναζόλης όσον αφορά την προφύλαξη των πρόωρων νεογνών από τις καντιντιάσεις είναι 3-6mg/kg, από το στόμα είτε ενδοφλέβια. Ο αποικισμός με *Candida* καθώς και η καντιντίαση μπορεί να αποφευχθούν, εάν γίνει έναρξη αντιμυκητιασικής προφύλαξης με φλουκοναζόλη με δόση 3mg/kg (2 φορές την εβδομάδα), αμέσως μετά τη γέννηση. Με την αύξηση της ηλικίας του νεογνού η προφύλαξη επιτυγχάνεται με μεγαλύτερες δόσεις φλουκοναζόλης, καθώς αναμένεται αύξηση του αποικισμού ανάλογα με τις ημέρες ζωής. Συνήθως, η αντιμυκητιασική προφύλαξη συνεχίζεται μέχρι την 4η έως και την 6η εβδομάδα της ζωής (153).

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Λοιμώξεων συστήνεται προφύλαξη με φλουκοναζόλη στα πρόωρα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος ELBW, που έχουν αυξημένη πιθανότητα για συστηματική καντιντίαση (56). Όσον αφορά τη προφυλακτική χορήγηση της φλουκοναζόλης προέκυψαν ενδιαφέροντα στοιχεία από μια ανασκόπηση, όπου συμπεριλήφθηκαν 193 MENN από 28 ευρωπαϊκές χώρες εντός χρονικής περιόδου 9 μηνών. Διαπιστώθηκε ότι η φλουκοναζόλη επιλέχθηκε, συχνότερα, ως αντιμυκητιασική προφύλαξη σε ποσοστό 92%, κυρίως ενδοφλέβια (81%). Η δόση που χρησιμοποιήθηκε, κυρίως (66%), ήταν 3mg/kg και το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων ήταν 72 ώρες σε 52% των περιπτώσεων. Κυριότερες ενδείξεις για προφύλαξη αποτελούσαν η μικρή ηλικία κύησης (<28 εβδομάδες), καθώς και το χαμηλό βάρος γέννησης (<1000gr). Στις μισές MENN η έναρξη της προφύλαξης γινόταν με τη διαπίστωση αποικισμού από το μύκητα, αν και οι καλλιέργειες ρουτίνας διεκπεραιώνονταν σε 58% των MENN. Διαπιστώθηκε ότι αρκετοί νεογνολόγοι δεν ακολουθούσαν προφυλακτική αγωγή με φλουκοναζόλη. Αυτό οφειλόταν κυρίως στα ασαφή κριτήρια προσδιορισμού των νεογνών υψηλού

κινδύνου για ανάπτυξη συστηματικής καντιντίασης, στη πιθανότητα δημιουργίας αντοχής έναντι της φλουκοναζόλης λόγω ευρύτερης χρήσης, καθώς και στην έλλειψη οδηγιών-πρωτοκόλλου από τις εγχώριες παιδιατρικές εταιρείες (56). Η προφύλαξη με φλουκοναζόλη χρησιμοποιείται σε επίπεδο ρουτίνας περίπου σε 40% των MENN στην Ευρώπη (118). Αντίθετα παρατηρείται αυξανόμενη χρήση της τα τελευταία έτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε πρόσφατη μετανάλυση, όπου διερευνήθηκαν 709.325 νεογνά από 322 MENN στις ΗΠΑ, σε διάστημα 14 ετών (1997-2010) σημειώθηκε ιδιαίτερη προτίμηση στη προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης και, κυρίως, όσον αφορά τα νεογνά με βάρος γέννησης <750γρ. Η αυξημένη προφυλακτική αγωγή με φλουκοναζόλη σε συνδυασμό με την αυξημένη και έγκαιρη εμπειρική αντιμυκητιακή θεραπεία, καθώς και την μείωση χορήγησης ευρέως φάσματος αντιβιοτικών οδήγησε στη μείωση της επίπτωσης της διηθητικής καντιντίασης από 3,6/1000 σε 1,4/1000. Το μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της καντιντίασης παρατηρήθηκε στην ομάδα των ELBW νεογνών με βάρος γέννησης <750γρ, όπου και εφαρμόστηκε η προφύλαξη με φλουκοναζόλη ευρέως. Η υιοθέτηση της προφυλακτικής χορήγησης της φλουκοναζόλης οδήγησε στη θεαματική μείωση του σχετικού κινδύνου διηθητικής καντιντίασης σε ποσοστό μεταξύ 50% έως και 80% (54). Σε πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, όπου συμπεριλήφθηκαν 2017 νεογνά με ΒΓ<1250γρ από 95 MENN των ΗΠΑ, επιβεβαιώνεται ότι η προφύλαξη με φλουκοναζόλη είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της διηθητικής καντιντίασης. Διαπιστώθηκε επίσης, θεαματική μείωση των διηθητικών καντιντιάσεων κατά 89%, με τελική επίπτωση της νόσου σε ποσοστό περίπου 0,8% (156).

Η φλουκοναζόλη φαίνεται να προστατεύει τόσο από τον αποικισμό, όσο και από την λοίμωξη με *Candida*. Όσον αφορά την προφύλαξη από τη λοίμωξη, το πιο πιθανό είναι ότι η φλουκοναζόλη δρα περισσότερο περιορίζοντας τον αριθμό των αποικιών, παρά παρεμβαίνοντας στην ικανότητα του μύκητα να προκαλεί τελικά λοίμωξη (156). Ενδιαφέρον είναι, ότι η αντιμυκητιασική προφύλαξη φαίνεται να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, ανακόπτοντας την εξέλιξη του αποικισμού σε καντιντίαση, όταν χορηγείται σε πρόωρα νεογνά που αποικίζονται από τη γέννηση (με κάθετη μετάδοση), σε σχέση με τα νεογνά που αποκτούν το μύκητα κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε MENN (οριζόντια μετάδοση). Η χορήγηση φλουκοναζόλης σε υψηλή

δόση (6 mg/kg) και όσο πιο νωρίς (πριν από τη 3^η ημέρα ζωής) φαίνεται να έχει πιο αποτελεσματική δράση στην παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των αποικιών της *Candida*, που απέκτησε το νεογνό μέσω κάθετης μετάδοσης και κατ'επέκταση στην αναστολή διεύθυνσης του μύκητα σε άλλες ανατομικές θέσεις και την κυκλοφορία του αίματος (58). Εν κατακλείδι, η χρήση φλουκοναζόλης, ως προφύλαξη, φαίνεται να μειώνει τόσο τον αποικισμό όσο και τη διηθητική καντιντίαση, χωρίς να προκαλείται ανάπτυξη αντοχής στο φάρμακο, ενώ ταυτόχρονα δε παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες σε βάθος χρόνου. Σημαντική μείωση τόσο της καντιντίας όσο και της επερχόμενης θνητότητας παρατηρείται κυρίως στα νεογνά με βάρος γέννησης <1000gr ή/και ηλικία κύησης ≤ 27 εβδομάδες κύησης (70).

Οι τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (ESCMID) συστήνουν τη προφυλακτική χρήση φλουκοναζόλης (σε δόση 3-6mg/kg, 2 φορές την εβδομάδα, ενδοφλέβια είτε από το στόμα) σε όλα τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (<1000gr) που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ με υψηλή συχνότητα (>2%) διηθητικής μυκητίασης. Όσον αφορά τις ΜΕΝΝ που εμφανίζουν χαμηλή συχνότητα (<2%) διηθητικής μυκητίασης, η προφυλακτική χορήγηση με φλουκοναζόλη γίνεται κατά περίπτωση, ανάλογα, με τη κλινική κατάσταση του κάθε νεογνού και τους επιμέρους παράγοντες κινδύνου (102).

Ενδιαφέρον αποτελεί η αναδυόμενη χρήση νέων παραγόντων, όπως της βόειας λακτοφερίνης στην προφύλαξη έναντι της συστηματικής καντιντίας η οποία μάλιστα φαίνεται ότι έχει ισάξια αποτελέσματα με τη χορήγηση φλουκοναζόλης. Η προφυλακτική αγωγή με βόεια λακτοφερίνη από το στόμα, μειώνει την επίπτωση της συστηματικής καντιντίας στα VLBW νεογνά, ενώ δε φαίνεται να έχει καμία επίδραση στην επίπτωση του αποικισμού. Η λακτοφερίνη αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη του μητρικού γάλακτος των θηλαστικών, η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση και εμπλέκεται στο μηχανισμό ανοσιακής απάντησης στη σήψη. Η λακτοφερίνη της αγελάδας είναι 77% ομόλογη με την ανθρώπινη λακτοφερίνη. Έχει μυκητοκτόνο δράση, λόγω της ικανότητας της να συνδέεται με υποδοχείς του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα και να καταστρέφει το κύτταρο. Επίσης, παρουσιάζει συνεργική δράση με τη φλουκοναζόλη. Ενώ η φλουκοναζόλη δρα προστατευτικά περιορίζοντας την επαφή μύκητα με το νεογνό-ξενιστή, η λακτοφερίνη επεμβαίνει δρώντας ενισχυτικά στο

επίπεδο ανοσίας του νεογνού και προστατεύοντας το από τον επικείμενο κίνδυνο μιας μυκητιασικής λοίμωξης.

Επίσης η συνχορήγηση της λακτοφερίνης με τα προβιοτικά πιθανόν να έχει συνεργική δράση, αφού τα προβιοτικά προλαμβάνουν τον εντερικό αποικισμό από μύκητες (157-158). Τα προβιοτικά μειώνουν τον αποικισμό αλλά και τη σήψη από καντιντίαση. Ο μηχανισμός δράσης τους στη χλωρίδα του εντέρου στηρίζεται στον ανταγωνισμό με τους μύκητες όσον αφορά τα θρεπτικά συστατικά, στην μείωση του αποικισμού μέσω αυξημένης απάντησης της εντερικής IgA και στις αλλαγές στην εντερική διαπερατότητα (83). Σε πρόσφατη μελέτη αναδεικνύεται η χρήση του *Lactobacillus reuteri*, ως ισάξια σε σύγκριση με τη χρήση νυστατίνης, στην προφύλαξη και την αντιμετώπιση της συστηματικής καντιντίας σε πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης και μάλιστα αποτελεσματικότερη στη μείωση της σηψαιμίας, της αδυναμίας σίτισης και τη διάρκεια νοσηλείας (159). Επίσης η προφυλακτική χορήγηση του σακχαρομύκητα *Saccharomyces boulardii* φαίνεται να έχει παρόμοια αποτελέσματα. Συγκεκριμένα ο *S.boulardii* αναστέλλει το σχηματισμό υφών και ψευδοϋφών της *C.albicans*, σημειώνοντας μικρότερη δυνατότητα προσκόλλησης και δημιουργία βιοϋμενίων κατά την επαφή της *C.albicans* με πλαστικές επιφάνειες, *in vitro*. Φαίνεται ότι η προφυλακτική χορήγηση *S.boulardii* σε δόση 250mg/ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική, ενώ σημειώνεται παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη νυστατίνη (160). Στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (ESCMID, 2012) συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση λακτοφερίνης σε δόση 100mg ημερησίως μόνη της ή σε συνχορήγηση με λακτοβάκιλλους, από την 3^η ημέρα της ζωής έως και το τέλος της 6^{ης} εβδομάδας ή με την έξοδο από τη ΜΕΝΝ (102).

Οι τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (ESCMID, 2012) για την προφύλαξη των νεογνών από την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίας φαίνονται συγκεντρωτικά στον παρακάτω πίνακα 9 (102):

Πίνακας 9. ΠΡΟΛΗΨΗ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΤΙΝΤΙΝΤΙΑΣΗΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

Είδος προφυλακτικής αγωγής	Οδός χορήγησης	Δοσολογία	Νεογνά
Φλουκοναζόλη	<i>per os</i> ή <i>i.v</i>	3-6 mg/kg, 2 φορές την εβδομάδα	σε όλα τα νεογνά με ΒΓ<1000γρ που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ με υψηλή επίπτωση διηθητικής καντιντίασης
Φλουκοναζόλη	<i>per os</i> ή <i>i.v</i>	3-6 mg/kg, 2 φορές την εβδομάδα	σε νεογνά με ΒΓ<1000γρ και άλλους παράγοντες κινδύνου (κεντρικοί καθετήρες, χορήγηση 3ης γενιάς κεφαλοσπορινών ή καρβαπενεμών), που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ με χαμηλή επίπτωση διηθητικής καντιντίασης (<2%)
Λακτοφερρίνη μόνη ή σε συνδυασμό με <i>Lactobacillus</i>	<i>per os</i>	100mg/ημέρα	σε νεογνά με ΒΓ<1500γρ, από την 3 ^η ημέρα ζωής έως 6 εβδομάδων ή έξοδο από ΜΕΝΝ
Νυστατίνη	<i>per os</i>	1 ml 100.000 IU/ml ανά 8 ώρες	Καταστροφή εντερικού επιθηλίου, πιθανή νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Μικοναζόλη	<i>per os</i>	15 mg στοματικής γέλης, ανά 8 ώρες	Ανθεκτικότητα τριαζολών

Επίδραση του ασυμπτωματικού αποικισμού και της αιδοιοκολπικής καντιντίασης στην εξέλιξη της κύησης

Ο ρόλος του ασυμπτωματικού αποικισμού με *Candida* στον πρόωρο τοκετό δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα, καθώς ο μύκητας θεωρείται ότι μπορεί να αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του γυναικείου κόλπου. Παρόλα αυτά, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις αιτιολογικής συσχέτισης της αιδοιοκολπικής καντιντίασης με τις πρόωρες γεννήσεις (161-162):

- Σε γυναίκες χαμηλού μαιευτικού κινδύνου το ποσοστό αυτόματου πρόωρου τοκετού είναι υψηλότερο στις γυναίκες με ασυμπτωματική αιδοιοκολπική καντιντίαση σε σχέση με έγκυες μη αποικισμένες (7,6% έναντι 2,8%) (161).
- Σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό πρόωρων τοκετών στις γυναίκες αποικισμένες με στελέχη *non-albicans Candida* σε σχέση με τις μη αποικισμένες γυναίκες (15,4% έναντι 11,3%) (161).
- Η *Candida* έχει απομονωθεί από το αμνιακό υγρό γυναικών με αυτόματο πρόωρο τοκετό (161).
- Στο επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας η *Candida* αυξάνει την γενετική έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών. Παρόμοιες επιδράσεις παρατηρούνται *in vitro* στο γενετικό σωλήνα, καθώς η *Candida* αυξάνει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών 9 από τις χοριοαμνιακές μεμβράνες. Η μεταλλοπρωτεϊνών 9 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον πρόωρο τοκετό, αλλά και τη πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων (161).

Μολονότι έχει αναφερθεί, ότι η *Candida* εμπλέκεται σε περιπτώσεις χοριοαμνιοειδίτιδας και ότι ο μύκητας διεισδύει τους άρρηκτους εμβρυικούς υμένες *in vitro*, η παρουσία *Candida* στο αμνιακό υγρό, χωρίς την πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων, υπολογίζεται μεταξύ 0,8 έως 2%. Εν τούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις η *Candida* ευθύνεται για χοριοαμνιοειδίτιδα, για λοίμωξη της μήτρας και ακόμη σπανιότερα για συστηματική καντιντίαση. Οι λίγες αλλά σοβαρές αυτές καταστάσεις συνήθως σχετίζονται με την πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων, καθώς και με την παρουσία ενδομήτριων συσκευών (44). Ο μύκητας εισέρχεται στο αμνιακό υγρό με δυο μηχανισμούς: μέσω αιματογενούς διασποράς ή ακολουθώντας την ανιούσα οδό

από το ουρογεννητικό σύστημα της γυναίκας. Η αιματογενής διασπορά είναι σπάνια και απαντάται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ενώ ο δεύτερος μηχανισμός θεωρείται συχνότερος και αφορά υγιείς εγκυμονούσες. Το κυριότερο στέλεχος που αναγνωρίζεται στο αμνιακό υγρό είναι η *C.albicans*, ενώ η *C.glabrata* ανευρίσκεται σπάνια, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζεται στο ουρογεννητικό σύστημα σε ποσοστό 2-8% των κύσεων. Περιγράφεται ότι η *C.albicans* διεισδύει στο αμνιακό υγρό και το έμβρυο, μέσω καταστροφής του επιθηλίου και προκαλώντας πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Σε αντίθεση με τη *C.albicans*, η *C.glabrata* έχει μικρότερη λοιμογονικότητα, αλλά εμπλέκεται κυρίως σε κύσεις IVF. Με τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής η *C.glabrata* μεταφέρεται άμεσα στο περιβάλλον της μήτρας και τελικά ευθύνεται για περαιτέρω επιπλοκές, όπως η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων και η χοριοαμνιοειδίτιδα (163).

Στον άλλο αντίποδα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δε συσχετίζουν τον αποικισμό από *Candida* τόσο με την πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων, όσο και με τον πρόωρο τοκετό (44,161). Με βάση τα ευρήματα αυτά, η ύπαρξη *Candida* στο κατώτερο γεννητικό σύστημα των εγκύων μάλλον είναι απίθανο να έχει παθογόνο δράση. Θεωρείται πιθανόν η *Candida* να επιδρά στη χλωρίδα του κόλπου, ευνοώντας την ανάπτυξη βακτηριακής κολπίτιδας ή τον αποικισμό από παθογόνα βακτήρια (164).

Ο ασυμπτωματικός αποικισμός του κόλπου δεν απαιτεί θεραπεία όταν αφορά υγιείς γυναίκες που δεν παρουσιάζουν χρόνια υποτροπιάζουσα μυκητιασική αιδοιοκολπίτιδα, ούτε πάσχουν από ανοσοανεπάρκεια. Εντούτοις, στη Γερμανία συνιστάται η προφυλακτική θεραπεία στις έγκυες γυναίκες που φέρουν αποικισμένο κόλπο με *Candida*, κατά τις τελευταίες έξι εβδομάδες της κύησης, προκειμένου να επιτευχθεί προστασία του νεογνού από την επίδραση του μύκητα κατά το φυσιολογικό τοκετό. Έχει αναφερθεί ότι αυτή η πρακτική μειώνει τον κίνδυνο της νεογνικής λοίμωξης με *Candida* από 10% σε μόνο 2% κατά την 4^η εβδομάδα της ζωής (45). Υποστηρίζεται ότι τα υγιή τελειόμηνα νεογνά που αποικίστηκαν από *Candida* κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού από τις μητέρες τους θα αναπτύξουν στοματοφαρυγγική καντιντίαση και παράτριμμα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, εμφανίζοντας αιχμή αύξησης (10-13%) το διάστημα μεταξύ 2^{ης} και 4^{ης} εβδομάδας.

Επίσης, σε κάποιες μελέτες αναφέρεται μείωση των πρόωρων τοκετών μετά από κολπική θεραπεία τοπικά με κλοτριμαζόλη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (43). Αναφέρεται σε περιορισμένες περιπτώσεις, ότι η εκκαθάριση *Candida* κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο του πρόωρου τοκετού, καθώς και της ενδεχόμενης αποβολής στο τέλος της εγκυμοσύνης (164):

- Σε μελέτη των Kiss και συνεργατών διαπιστώθηκε ότι ο έλεγχος, καθώς και η θεραπεία για τις λοιμώξεις μεταξύ 15^{ης} και 19^{ης} εβδομάδας κύησης σε 4.429 ασυμπτωματικές έγκυες μείωσε το ποσοστό πρόωρων τοκετών κατά 46%. Για την ασυμπτωματική καντιντίαση χορηγήθηκε κολπικά κλοτριμαζόλη (162).
- Σε μελέτη των Roberts και συνεργατών, όπου διερευνήθηκαν 500 γυναίκες για καντιντίαση στην Αυστραλία, διαπιστώθηκε μείωση των πρόωρων τοκετών σε έγκυες με ασυμπτωματική καντιντίαση που έλαβαν θεραπεία με κλοτριμαζόλη (165).
- Οι Czeizel και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η τοπική θεραπεία κολπικά με κλοτριμαζόλη σχετίζεται με μείωση πρόωρων τοκετών και γέννηση λιγότερων λιποβαρών νεογνών. Η προστασία της κλοτριμαζόλης πιθανόν να οφείλεται στην αποκατάσταση της χλωρίδας του κόλπου και στην αντιβακτηριακή και αντιπρωτοζωική της δράση (164, 166).

Η κλοτριμαζόλη ανήκει στη κατηγορία A (FDA pregnancy category) και θεωρείται ασφαλές φάρμακο κατά την κύηση, καθώς δεν έχει αναφερθεί αύξηση γενετικών ανωμαλιών, ή άλλων επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο. Η τοπική θεραπεία με κολπικά υπόθετα ή κολπική κρέμα για 6 έως 7 ημέρες φαίνεται να έχει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ερυθρότητα και καυσalgία τοπικά. (165, 167).

Η χρήση των κατάλληλων αντιμυκητιακών φαρμάκων στην ευαίσθητη περίοδο της εγκυμοσύνης χρειάζεται την καλύτερη δυνατή διερεύνηση. Σε μια μεγάλη εθνική μελέτη στη Δανία μελετήθηκαν 976.300 νεογνά (από τον Ιανουάριο του 1996 έως τον Μάρτιο του 2011) όσον αφορά την ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών, σε σχέση με τη χορήγηση φλουκοναζόλης από το στόμα στις μητέρες τους κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Διαπιστώθηκε ότι η έκθεση στην φλουκοναζόλη κατά το πρώτο τρίμηνο

της κύησης δεν προκαλεί αυξημένη επίπτωση στις συγγενείς ανωμαλίες των νεογνών. Το ίδιο παρατηρήθηκε όσον αφορά την ιτρακοναζόλη αλλά και την κετοконаζόλη. Ωστόσο, αν και σημειώθηκε αυξημένο ποσοστό τετραλογίας Fallot στις περιπτώσεις χορήγησης φλουконаζόλης, εντούτοις θεωρείται ότι ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει μικρός και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Από το 2011, η φλουконаζόλη ανήκει πλέον στην κατηγορία D (FDA pregnancy category) από τη κατηγορία C που ήταν, με εξαίρεση τη χορήγηση φλουконаζόλης ως μονοδόση των 150 mg για τη θεραπεία της αιδοιοκολπίτιδας (168).

Επίσης, με βάση τον αυξανόμενο αριθμό περιστατικών με χοριοαμνιοειδίτιδα από *C.glabrata* μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής-IVF και τις σοβαρές επιπτώσεις που μπορεί να παρουσιαστούν τόσο στην έγκυο, όσο και στο έμβρυο και αργότερα στο νεογνό, σε περίπτωση νεογνικής διηθητικής καντιντίασης, κρίνεται απαραίτητος ο σχεδιασμός screening test. Προτείνεται ο έλεγχος όλων των γυναικών με καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος, πριν την εμβρυομεταφορά και η εφαρμογή αρχικής θεραπείας σε περίπτωση διαπίστωσης στελέχους *Candida*. Εκτός από τα ήδη γνωστά αντιμυκητιακά φάρμακα ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση του βορικού οξέος ενδοκολπικά στην προφυλακτική αγωγή των γυναικών (163).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να διερευνήσει τον αποικισμό από *Candida* των τελειόμηνων εγκύων, καθώς και την επίπτωση του στα νεογνά τους, περιγεννητικά. Η μελέτη μας αποδεικνύει ότι ο πρώιμος αποικισμός με *Candida* στο νεογνό προκύπτει με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα του, μέσα στις πρώτες 72 ώρες ζωής. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αποικισμό των επίτοκων γυναικών ήταν το κάπνισμα, η αιδοιοκολπική καντιντίαση και η σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της κύησης. Όσον αφορά τον αποικισμό των νεογνών που μελετήθηκαν αποδείχθηκε ότι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας ήταν ο αποικισμός των μητέρων τους. Ο φυσιολογικός τοκετός θεωρήθηκε περιγεννητικός παράγοντας κινδύνου, γεγονός που εξηγείται παθοφυσιολογικά. Εντούτοις, λόγω του μικρού αριθμού δεν ήταν δυνατή η ανάλογη στατιστική ανάλυση, για να αποδειχθεί η σημαντικότητα του. Επίσης, διαπιστώθηκε η εξαιρετική ευαισθησία του είδους *C.albicans* σε όλα τα αντιμυκητιακά φάρμακα και συγκεκριμένα στην αμφοτερικίνη-B, στις αζόλες, στη 5-φλουοροκυτοσίνη αλλά και στις εχνοκανδίνες. Αντίθετα, καταγράφηκε ανθεκτικότητα του είδους *C.glabrata* στις αζόλες.

Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται η μη διερεύνηση της πιθανής οριζόντιας μετάδοσης από άλλες πηγές. Επιπλέον δεν έγινε δειγματοληψία όλων των νεογνών αργότερα και κυρίως την 7^η, τη 14^η και την 28^η μέρα της ζωής, προκειμένου να διερευνηθεί η πλήρης εξέλιξη του αποικισμού. Συγκεκριμένα προγραμματίστηκε επιλεκτικά, δειγματοληψία μόνο για τα νεογνά που εμφάνισαν κλινικά συμπτώματα καντιντίας, τη 14^η και την 28^η ημέρα ζωής, με βάση τη γνώση ότι περίπου 2-5% από τα φυσιολογικά νεογνά θα εμφανίσουν στοματική καντιντίαση, συνήθως, μετά την 1^η εβδομάδα της ζωής (34) και ότι τα υγιή τελειόμηνα νεογνά που αποικίστηκαν από *Candida* κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού από τις μητέρες τους αναμένεται ότι θα αναπτύξουν στοματοφαρυγγική καντιντίαση και παράτριμμα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, εμφανίζοντας αιχμή αύξησης (10-13%) το χρονικό διάστημα μεταξύ 2^{ης} και 4^{ης} εβδομάδας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αποτελούν ισχυρή ένδειξη του αποικισμού του νεογνού από *C.albicans*, μέσω κάθετης μετάδοσης, κατά τον τοκετό ή αμέσως μετά,

καθώς και ότι η οριζόντια μετάδοση δεν αποτελεί το κυρίαρχο τρόπο αποικισμού του τελειόμηνου, υγιούς νεογνού τις πρώτες ημέρες της ζωής. Ο αποικισμός των νεογνών με *Candida* θεωρείται το πρώτο βήμα στην εξέλιξη της συστηματικής καντιντίασης, οπότε κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη εκρίζωση του ιδιαίτερα σε νεογνά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικής καντιντίασης. Η στρατηγική μείωσης του αποικισμού των νεογνών έχει δυο βασικούς στόχους:

1. Την άμεση προφύλαξη των νεογνών, επιχειρώντας την κατά μέτωπο μείωση του αποικισμού όλων των νεογνών υψηλού κινδύνου με την κατάλληλη αντιμυκητιακή προφύλαξη.
2. Την έμμεση προφύλαξη των νεογνών από την κάθετη μετάδοση, μέσω της μείωσης του κολπικού αποικισμού των εγκύων.

Όσον αφορά την αντιμυκητιακή προφύλαξη των νεογνών υπάρχουν ήδη οι απαραίτητες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν πρόωρα, λιποβαρή νεογνά υψηλού κινδύνου, τα οποία νοσηλεύονται σε MENN. Εντούτοις, είναι χρήσιμη η διερεύνηση του αποικισμού όλων των νεογνών με σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη καντιντίασης, προκειμένου να δοθεί έγκαιρα προφύλαξη. Σε νεογνά που είναι φορείς της *Candida*, χωρίς ωστόσο να εκδηλώνουν συμπτώματα λοίμωξης θα μπορούσε να δοθεί αντιμυκητιακή προφύλαξη με ήπιους αλλά αποτελεσματικούς παράγοντες, όπως είναι η λακτοφερίνη, οι λακτοβάκιλλοι (*L.reuteri*) και ο σακχαρομύκητας *S.boulevardii*.

Όσον αφορά τις έγκυες, στην Ελλάδα όπως και στις περισσότερες χώρες ανά τον κόσμο χορηγείται θεραπεία μόνο επί κλινικών συμπτωμάτων της αιδοιοκολπικής καντιντίασης. Είναι σκόπιμη όμως η διερεύνηση του αποικισμού με *Candida* όλων των εγκύων, προκειμένου να προληφθούν τόσο οι περιπτώσεις πρόωρου τοκετού, όσο και ο αποικισμός των πρόωρων ή λιποβαρών νεογνών. Επομένως για τις κήσεις υψηλού κινδύνου, όπου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, πρέπει να δοθεί έμφαση στο screening των εγκύων, όσον αφορά τον αποικισμό του κόλπου των εγκύων με *Candida*. Επίσης κρίνεται δόκιμο να υποβάλλονται στον ίδιο έλεγχο όλες οι ασυμπτωματικές γυναίκες που παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα αποικισμού κατά την κύηση, όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις εγκύων με σακχαρώδη διαβήτη ή με ιστορικό προηγμένων τοκετών. Ο ενδεδειγμένος έλεγχος του κολπικού αποικισμού στηρίζεται στην παρατήρηση ότι τα νεογνά και ιδιαίτερα τα πρόωρα και λιποβαρή που θα προκύψουν από αποικισμένες μητέρες παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες

αποικισμού και εν συνεχεία καντιντίασης. Επομένως έχει σημαντική αξία η ανεύρεση των αποικισμένων εγκύων που εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού και η περαιτέρω δημιουργία θεραπευτικού πρωτοκόλλου, προκειμένου να ελαττωθεί η πιθανότητα νεογνικού αποικισμού και των πιθανών δυσάρεστων συνεπειών.

Η μελέτη αυτή δίνει το έναυσμα για νέες ερευνητικές προσπάθειες με στόχο την πρόληψη της νεογνικής καντιντίασης, διερευνώντας αναλυτικότερα τόσο τον πληθυσμό των εγκύων όσο και των νεογνών. Μια μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να μελετήσει τον αποικισμό με *Candida* σε μεγαλύτερο πληθυσμό νεογνών και σε βάθος χρόνου, ξεκινώντας από τη γέννηση και κατά τη διάρκεια όλης της βρεφικής ηλικίας, ανιχνεύοντας ταυτόχρονα άλλες πηγές μετάδοσης εκτός της μητέρας, αλλά και τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη συμπτωμάτων καντιντίασης. Επιπλέον, θα μπορούσε να διερευνηθεί λεπτομερώς η μοριακή επιδημιολογία των στελεχών *Candida*, καθώς και η συσχέτιση καρυότυπου του στελέχους με τον αποικισμό και τη λοιμογονικότητα του. Άλλη έρευνα θα μπορούσε να σχεδιαστεί με βάση την προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιακής θεραπείας σε αποικισμένες κολπικά γυναίκες κατά την κύηση και το ρόλο της στην εξέλιξη της κύησης αλλά και τον αποικισμό των νεογνών. Πιο συγκεκριμένα πρέπει να διερευνηθούν τα κατάλληλα θεραπευτικά πρωτόκολλα ανάλογα με την ηλικία κύησης, καθώς κατά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της κύησης η αντιμυκητιακή προφύλαξη στοχεύει στην αποτροπή του πρόωρου τοκετού και της νεογνικής προωρότητας που σχετίζεται με υψηλή νεογνική θνητότητα σε αυτό το διάστημα, ενώ η θεραπεία προς το τέλος της κύησης αποσκοπεί στην παρεμπόδιση της κάθετης μετάδοσης στο νεογνό και την περαιτέρω ανάπτυξη καντιντίασης σε αυτό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013; 4(2):119-28.
2. Α. Πορετσάνου-Χατζηνικολάου, Α.Στυλιανάκης. Ιατρικοί Μύκητες. Κλινικές Εργαστηριακές Προσεγγίσεις. Ιατρικές Εκδόσεις Γ. Β. Παρισιάνος, Αθήνα, 2007, σελ.24-48.
3. Ε. Μπίμπαση - Τσουμπλέκη. Στοιχεία ιατρικής μυκητολογίας. University Studio Press, Θεσσαλονίκη. 2010, σελ 21-35.
4. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 25(2):136-44.
5. S. Vincent. Origin of the Names of Species of *Candida*. <http://www.antimicrobe.org>.
6. Odds, F.C. *Candida* and candidosis. Review and Bibliography (Second Edition). London, Bailliere Tindall, 1988, p.p1-13.
7. Biswas SK, Chaffin WL. Anaerobic growth of *Candida albicans* does not support biofilm formation under similar conditions used for aerobic biofilm. *Curr Microbiol*. 2005; 51(2):100-4.
8. Webster CE, Odds FC. Growth of pathogenic *Candida* isolates anaerobically and under elevated concentrations of CO₂ in air. *J Med Vet Mycol*. 1987; 25(1): 47-53.
9. Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 10(2):112-22.
10. Xu W, Smith FJ Jr, Subaran R, Mitchell AP. Multivesicular body-ESCRT components function in pH response regulation in *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Mol Biol Cell*. 2004; 15(12):5528-37.
11. Chauhan, N., D.M. Li, P. Singh, R. Calderone, and M. Kruppa. The cell wall of *Candida* spp. In R. Calderone (ed.), *Candida* and Candidiasis. ASM Press, Washington, D.C, 2002, p.p 159-175.

12. Kapteyn JC, Hoyer LL, Hecht JE, *et al.* The cell wall architecture of *Candida albicans* wild-type cells and cell wall-defective mutants. *Mol Microbiol.* 2000; 35(3): 601-11.
13. Nather K, Munro CA. Generating cell surface diversity in *Candida albicans* and other fungal pathogens. *FEMS Microbiol Lett.* 2008; 285(2):137-45.
14. Tokunaga M, Kusamichi M, Koike H. Ultrastructure of outermost layer of cell wall in *Candida albicans* observed by rapid-freezing technique. *J Electron Microsc (Tokyo).* 1986;35(3):237-46.
15. De Nobel JG, Klis FM, Priem J *et al.* The glucanase-soluble mannoproteins limit cell wall porosity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast.* 1990;6(6):491-9.
16. Zlotnik H, Fernandez MP, Bowers B *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* mannoproteins form an external cell wall layer that determines wall porosity. *J Bacteriol.* 1984;159(3):1018-26.
17. Esteban A, Popp MW, Vyas VK, *et al.* Fungal recognition is mediated by the association of dectin-1 and galectin-3 in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 2011; 108(34):14270-5.
18. Gantner BN, Simmons RM, Underhill DM. Dectin-1 mediates macrophage recognition of *Candida albicans* yeast but not filaments. *EMBO J.* 2005; 24(6):1277-86.
19. Chibana H, Beckerman JL, Magee PT. Fine-resolution physical mapping of genomic diversity in *Candida albicans*. *Genome Res.* 2000; 10(12):1865-77.
20. Selmecki A, Bergmann S, Berman J. Comparative genome hybridization reveals widespread aneuploidy in *Candida albicans* laboratory strains. *Mol Microbiol.* 2005;55(5):1553-65.
21. *Candida* Genome Database. <http://www.candidagenome.org>.
22. Forche A, Alby K, Schaefer D, *et al.* The parasexual cycle in *Candida albicans* provides an alternative pathway to meiosis for the formation of recombinant strains. *PLoS Biol.* 2008; 6(5):110.

23. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002; 15(2):167-93.
24. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, Lopez-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. Eukaryot Cell. 2005; 4(4):633-8.
25. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. Trends Microbiol. 2003; 11(1):30-6.
26. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, et al. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. J Bacteriol. 2001; 183(18):5385-94.
27. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, et al. Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. J Dent Res. 2001; 80(3): 903-8.
28. Baillie GS, Douglas LJ. Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(8):1900-5.
29. Ramage G, Vande Walle K, Wickes BL, et al. Standardized method for *in vitro* antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(9):2475-9.
30. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bio-prosthetic surfaces. Infect Immun. 2002; 70(2):878-88.
31. Hacimustafaoglu M, Celebi S. *Candida* infections in non-neutropenic children after the neonatal period. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011; 9(10):923-40.
32. Van der Meer JW, van de Veerdonk FL, Joosten LA, et al. Severe *Candida* spp. infections: new insights into natural immunity. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 (2):58-62.
33. Patricia M. Flynn, Aditya Gaur. *Candida* Species (13.5.4). Rudolph's Pediatrics, 21st Ed, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2002, p. 1088.
34. Παπαδογεωργάκη Ε. Μυκητιασικές λοιμώξεις και παιδιά. Παιδοδοντία. 2008 21(2):55-62.

35. Ανταχόπουλος Χ. Μυκητιακές λοιμώξεις. Δελτίο Α΄Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.2003;50(4).
36. Σταυριανέας Ν. Μυκητιάσεις. Κοινωνία και Υγεία ΙΙ. 2003, σελ.69-83.
37. Giannini PJ, Shetty KV. Diagnosis and management of oral candidiasis. Otolaryngol Clin North Am. 2011; 44(1):231-40.
38. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. SeminPerinatol.2003; 27(5): 406-13.
39. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:885-94.
40. Tinoco-Araujo JE, Araújo DF, Barbosa PG, et al. Invasive candidiasis and oral manifestations in premature newborns. Einstein (Sao Paulo). 2013; 11(1):71-5.
41. Sharma S, Gangwal K. Neonatal *Candida* arthritis. Indian J Orthop. 2014;48(3):339-42.
42. Nyirjesy P. Chronic vulvovaginal candidiasis. Am Fam Physician. 2001; 63(4):697-702.
43. Mendling W, Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infect immunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society.Mycoses. 2012; 55(3):1-13.
44. Xu J, Sobel JD. *Candida* vulvovaginitis in pregnancy. Curr Infect Dis Reports 2004; 6(6):445-449.
45. Guzel AB, Ilkit M, Burgut R et al. An evaluation of risk factors in pregnant women with *Candida* vaginitis and the diagnostic value of simultaneous vaginal and rectal sampling. Mycopathologia 2011; 172(1):25–36.
46. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy.Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178(2):374-80.

47. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 116(2):157-63.
48. Daniels W, Glover DD, Essmann M, Larsen B. Candidiasis during pregnancy may result from isogenic commensal strains. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001; 9(2):65-73.
49. Achkar JM, Fries BC. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):253-73.
50. Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol.* 2011;37(3):250-61.
51. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R et al: Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups.Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.*1996; 174(5):1618-21.
52. Li J, Fan SR, Liu XP et al. Biased genotype distributions of *Candida albicans* strains associated with vulvovaginal candidosis and candidal balanoposthitis in China. *Clin Infect Dis.* 2008;47(9):1119-25.
53. Jarvis WR. The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(1):47-52.
54. Aliaga S, Clark RH, Laughon M et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics.*2014;133(2):236-42.
55. Dotis J, Evdoridou J, Kremenopoulos G, Roilides E. Survey of neonatal candidiasis in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(11):749-52.
56. Kaguelidou F, Pandolfini C, Manzoni P, et al. European survey on the use of prophylactic fluconazole in neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(3):439-45.
57. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment.*Pediatrics.*2010;126(4): 865-73.
58. Manzoni P, Mostert M, Latino MA, et al. Clinical characteristics and response to prophylactic fluconazole of preterm VLBW neonates with

- baseline and acquired fungal colonisation in NICU: data from a multicentre RCT. *Early Hum Dev.* 2012;88(2):60-4.
59. Chapman RL. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(1):97-102.
 60. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000; 105(2):438-44.
 61. Smolinski KN, Shah SS, Honig PJ, Yan AC. Neonatal cutaneous fungal infections. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(4):486-93.
 62. Borderon JC, Therizol-Ferly M, Saliba E, et al. Prevention of *Candida* colonization prevents infection in a neonatal unit. *Biol Neonate* 2003; 84(1): 37-40.
 63. Diana A, Epiney M, Ecoffey M, Pfister RE. "White dots on the placenta and red dots on the baby": congenital cutaneous candidiasis-a rare disease of the neonate. *Acta Paediatr* 2004; 93(7):996-9.
 64. Horn LC, Nenoff P, Ziegert M, Hockel M. Missed abortion complicated by *Candida* infection in a woman with rested IUD. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264(4):215-7.
 65. Segal D, Gohar J, Huleihel M, Mazor M. Fetal death associated with asymptomatic intrauterine *Candida albicans* infection and a retained intra-uterine contraceptive device. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:77-8.
 66. Iwatani S, Murakami Y, Mizobuchi M, et al. Successful management of an extremely premature infant with congenital candidiasis. *AJP Rep.* 2014 ;4(1): 5-8.
 67. Torres-Alvarez B, Hernandez-Blanco D, Ehnis-Perez A, Castanedo-Cazares JP. Cutaneous congenital candidiasis in a full-term newborn from an asymptomatic mother. *Dermatol Online J.* 2013;19(7):18967.
 68. Tanguay KE, McBean MR, Jain E. Nipple candidiasis among breast-feeding mothers. Case-control study of predisposing factors. *Can Fam Physician.* 1994;40:1407-13.
 69. Amir LH. *Candida* and the lactating breast: predisposing factors. *J Hum Lact.* 1991;7(4):177-81.

70. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol*.2012;53(2):83-9.
71. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19 (6):499-504.
72. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. *Candida* sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101(4 pt 1):654-7.
73. Brian Smith P, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr. Invasive *Candida* infections in the neonate. *Drug Resist Updat* 2005;8(3):147-62.
74. El-Masry FA, Neal TJ, Subhedar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002; 91(2):198-202.
75. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):458-63.
76. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):822-7.
77. Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, < 1,250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):559-65.
78. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, et al. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ophthalmology* 2002; 109(1):80-4.
79. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, et al. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (≤ 1000 g) neonates? *Pediatrics* 2000;105(5):1036-40.
80. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(6):504-8.
81. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112(3):543-7.

82. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112(3):634-40.
83. Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, et al. Role of Enteric Supplementation of Probiotics on Late-onset Sepsis by *Candida* species in Preterm Low Birth Weight Neonates: A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial. *N Am J Med Sci.* 2014;6(1):50-7.
84. Kaufman D. Fungal infection in the very low birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):253-9.
85. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, et al. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106(4):712-8.
86. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics.* 2003;111(6):1411-5.
87. Benjamin DK Jr, Fisher RG, McKinney RE Jr, Benjamin DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics* 1999; 104(5):1126-9.
88. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003; 27(5):375-83.
89. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000;106(5):63.
90. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, et al. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia.*2012;173(4): 219-28.
91. Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, et al. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. *Intensive Care Med.* 2013; 39(12):2188-95.
92. Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003;27(5):393-400.

93. Levy I, Shalit I, Birk E, et al. *Candida* endocarditis in neonates: report of five cases and review of the literature. *Mycoses*. 2006;49(1):43-8.
94. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32(7):1018-23.
95. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol* 2003; 27(5):401-5.
96. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006; 26(1):23-30.
97. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(4):249-51.
98. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003; 41(2):735-41.
99. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):319-24.
100. Huang YC, Li CC, Lin TY, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(9):819-22.
101. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003; 27(5):357-64.
102. Hope et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012.
103. Hsieh E, Smith PB, Jacqz-Aigrain E, et al. Neonatal fungal infections: when to treat? *Early Hum Dev*. 2012; 88(2):6-10.
104. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27(5):414-24.

105. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, et al. *Candida* colonization in the nursery. J Pediatr (Rio J). 2012; 88(3):187-90.
106. Spampinato C, Leonardi D. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. Biomed Res Int. 2013; 2013:1-13.
107. Patrozou E. Amphotericin B and its lipid forms. Iatrika Analekta 2013;2: 863-865.
108. Greenberg RG, Benjamin DK Jr. Neonatal candidiasis: Diagnosis, prevention, and treatment. J Infect. 2014;69 (1):19-22.
109. Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M et al. Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. Curr Drug Metab. 2013;14(2):193-202.
110. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK et al. Pediatric anti-fungal agents. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(6):553-8.
111. Samonis G. Echinocandins. Iatrika Analekta 2013;2:869-871.
112. Tripathi N, Watt K, Benjamin DK Jr. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. Semin Perinatol. 2012;36(6):416-23.
113. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, et al. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(6):1381-95.
114. 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(5):503-35.
115. Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. J Hosp Infect. 2003; 53(4):243-58.
116. Bliss JM, Wellington M, Gigliotti F. Antifungal pharmacotherapy for neonatal candidiasis. Semin Perinatol 2003; 27(5):365-74.
117. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Pediatrics 2001; 107(1):61-6.

118. Manzoni P, Benjamin DK, Hope W, et al. The management of *Candida* infections in preterm neonates and the role of micafungin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):24-7.
119. Samonis G, Rolston K, Karl C, et al. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Rev Infect Dis.* 1990;12(3):369-73.
120. Charlier C, Hart E, Lefort A, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(3):384-410.
121. Ericson J, Manzoni P, Benjamin DK Jr. Old and new: appropriate dosing for neonatal antifungal drugs in the nursery. *Early Hum Dev.* 2013; 89(1):25-7.
122. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1660-6.
123. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27(5):414-24.
124. Long SS, Stevenson DK. Reducing *Candida* infections during neonatal intensive care: management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr.* 2005;147(2):135-41.
125. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr.* 2011;158(5):759-765.
126. Girmenia C, Venditti M, Martino P. Fluconazole in combination with flucytosine in the treatment of fluconazole-resistant *Candida* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;46(3):227-31.
127. Freydiere AM, Piens MA, Andre JM, et al. Successful treatment of *Candida glabrata* peritonitis with fluconazole plus flucytosine in a premature infant following in vitro fertilization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(10):704-5.
128. Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(3):225-9.

129. Pannaraj PS, Walsh TJ, Baker CJ. Advances in antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(10):921-2.
130. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(6):484-9.
131. Muldrew KM, Maples HD, Stowe CD, Jacobs RF. Intravenous voriconazole therapy in a preterm infant. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:893-8.
132. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol*. 2007; 27(2):127-9.
133. Wilke MH. Invasive fungal infections in infants-focus on anidulafungin. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:7-11.
134. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009;55(3):255-6.
135. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 3rd edn. Approved standard M27-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
136. Batista GC, Krebs VL, Ruiz LS et al. Oral colonization: a possible source for candidemia in low-weight neonates. *J Mycol Med*. 2014;24(2): 81-6.
137. Chen KW, Lo HJ, Lin YH, Li SY. Comparison of four molecular typing methods to assess genetic relatedness of *Candida albicans* clinical isolates in Taiwan. *J Med Microbiol* 2005; 54(Pt 3): 249–58.
138. Vermitsky JP, Edlind TD. Azole resistance in *Candida glabrata*: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-like transcription factor. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(10):3773–81.
139. Ali GY, Algohary EH, Rashed KA, et al. Prevalence of *Candida* colonization in preterm newborns and VLBW in neonatal intensive care unit: role of maternal colonization as a risk factor in transmission of disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(6):789-95.

140. Pinhat EC, Borba MG, Ferreira ML, et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(3):211-6.
141. Caramalac DA, da Silva Ruiz L, deBatista GC et al. *Candida* isolated from vaginal mucosa of mothers and oral mucosa of neonates: occurrence and biotypes concordance. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(7): 553–7.
142. Taheri BJ, Mortazavi H, Mohammadi S et al. Evaluation of *Candida* isolation from vaginal mucosa of mothers and oral mucosa of neonates on the basis of delivery type. *Afr J Microbiol Res* 2011; 5:5067–70.
143. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(1): 21–27.
144. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27(5): 357–64.
145. Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; 22(5): 803–8.
146. Issa SY, Badran EF, Aqel KF, Shehabi AA. Epidemiological characteristics of *Candida* species colonizing oral and rectal sites of Jordanian infants. *BMC Pediatr* 2011; 11: 79.
147. Huang YC, Li CC, Lin TY et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(9): 819–22.
148. Mendiratta DK, Rawat V, Thamke D et al. *Candida* colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24(4): 263–7.
149. Leibovitz E, Livshiz-Riven I, Borer et al. A prospective study of the patterns and dynamics of colonization with *Candida* spp. in very low birth weight neonates. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(11):842-8.
150. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. *Candida* parapsilosis is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*.2013;32(5):206-16.

151. Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, et al. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(3): 231–5.
152. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, et al. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(2): 240–5.
153. Chicella MF, Woodruff ED, Desai MM. A review of *Candida* prophylaxis in the neonatal intensive care population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2011; 16(4):237-45.
154. Mersal A, Alzahrani I, Azzouz M et al. Oral Nystatin versus Intravenous Fluconazole as Neonatal Antifungal Prophylaxis: Non-inferiority Trial. *J Clin Neonatol.* 2013;2(2):88-92.
155. Howell A, Isaacs D, Halliday R; Australasian Study Group for Neonatal Infections. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*2009;94(6):429-33.
156. Kaufman DA, Morris A, Gurka MJ, Kapik B et al. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a multicenter case-controlled analysis of efficacy and safety. *EarlyHumDev.*2014;90(1):87-90.
157. Manzoni P, Mostert M, Stronati M. Lactoferrin for prevention of neonatal infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24(3):177-82.
158. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012; 129(1):116-23.
159. Oncel MY, Arayici S, Sari FN, et al. Comparison of Lactobacillus reuteri and Nystatin Prophylaxis on *Candida* Colonization and Infection in Very Low Birth Weight Infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 1-5.
160. Demirel G, Celik IH, Erdevi O, et al. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* versus nystatin for the prevention of fungal colonization and invasive fungal infection in premature infants. *Eur J Pediatr.* 2013;172(10): 1321-6.

161. Roberts CL, Morris JM, Rickard KR, et al. Protocol for a randomized controlled trial of treatment of asymptomatic candidiasis for the prevention of preterm birth. BMC Pregnancy Childbirth. 2011; 11:19.
162. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. BMJ. 2004; 329(7462):371.
163. Alfei A, Rizzo A, Cavanna C, Lallitto F, et al. *Candida glabrata* and pre-term premature rupture of membrane complicating in vitro pregnancy: case report and confirmation of mother to neonate transmission. ArchGynecol Obstet.2014;290(2):211-4.
164. Hay P, Czeizel AE. Asymptomatic trichomonas and *candida* colonization and pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007;21(3):403-9.
165. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2011; 11:18.
166. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 116(2):157-63.
167. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy.Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000225.
168. Mølgaard-Nielsen D1, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2013;369(9): 830-9.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΜΗΤΕΡΑΣ-ΝΕΟΓΝΟΥ

ΜΗΤΕΡΑ

Ημερομηνία καταγραφής.....

Ονοματεπώνυμο.....

Τηλέφωνο.....

A. ΗΛΙΚΙΑ :.....

B. ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ: ...1.ΕΛΛΗΝΙΚΗ 2. ΑΛΒΑΝΙΚΗ 3. ΑΛΛΗ (ποιά).....

Γ. ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (σε εβδομάδες).....

Δ. ΕΙΔΟΣ ΚΥΗΣΗΣ1. ΜΟΝΗ 2.ΔΙΔΥΜΗ 3.ΠΟΛΥΔΥΜΗ

Ε. ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΕΣ.....1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

Ζ. ΦΑΡΜΑΚΑ κατά τη διάρκεια της κύησης:

1. Αντιβιοτικά *

2. Κορτικοστεροειδή *

3. Αντιμυκητιακά *

4. Άλλα *

* όνομα φαρμάκου

Η. Διάρκεια χορήγησης φαρμάκου

Θ. Δόση φαρμάκου.....

Ι. Σακχαρώδης διαβήτης.....1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

Εάν ναια. τύπου Ι

β. τύπου ΙΙ

γ. ΣΔ κύησης

Κ. Άλλες συνοδοί νόσοι.....1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

Εάν ναι ποιες;.....

Λ. Κάπνισμα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

Μ. Διατροφή με γαλακτοκομικά προϊόντα πλούσια σε λακτοβάκιλλους,

κυρίως **γιαούρτι**.....1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

Εάν ναι, πόσα την εβδομάδα.....

Ν. Επεισόδια κολπικής καντιντίασης και πόσα;.....1. κατά την κύηση

2. στο παρελθόν

3. ποτέ

Ξ. Συνυπάρχει κατά τη περίοδο κύησης καντιντιασική λοίμωξη...1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

Εάν ναι.....α. ονυχομυκητίαση

β. "athlete's foot"

γ. στοματοφαρυγγική καντιντίαση

δ. άλλο

Ο. Πότε έγινε η τελευταία κολπική εξέταση;.....

Π. Υπάρχει ρήξη εμβρυικών υμένων;.....1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

Εάν ναι, πόσες ώρες/ημέρες πριν τον τοκετό έγινε;.....

P. Συχνότητα σεξουαλικής επαφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

1. καμία

2...../ κάθε μήνα

3...../ κάθε εβδομάδα

Σ. Πότε ήταν η τελευταία σεξουαλική επαφή;.....

ΝΕΟΓΝΟ

Ημερομηνία καταγραφής...../.....ώρες από τον τοκετό

Ημέρα, ώρα τοκετού.....

Ονοματεπώνυμο.....

Τηλέφωνο.....

A. ΦΥΛΟ.....1. APPEN 2. ΘΗΛΥ

B. ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ: 1. ΕΛΛΗΝΙΚΗ

2. ΑΛΒΑΝΙΚΗ

3. ΑΛΛΗ (ποια).....

C. ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (ΗΚ):εβδομάδες

1. Τελειόμηνο (νεογνό με ΗΚ 37-41εβδομάδες)

2. Πρόωρο (νεογνό με ΗΚ <37 εβδομάδες)

3. Παρατασικό (νεογνό με ΗΚ ≥ 42 εβδομάδες)

D. ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣγρ

1. ιδιαίτερα χαμηλού βάρους γέννησης (< 1000γρ) **ELBW**

2. πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (< 1500γρ) **VLBW**

3. χαμηλού βάρους γέννησης (< 2500γρ) **LBW**

4. κανονικού βάρους γέννησης (10^η-90^η εκατ.θέση για την ηλικία κύησης)

5. υπέρβαρο (> 90^η εκατ.θέσηγια την ηλικία κύησης)

E. ΜΗΚΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ.....εκ

F. ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ.....εκ

G. ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ.....1. Φυσιολογικός..... 2. Καισαρική τομή

H. Προβολή εμβρύου στη μήτρα.....1. Κεφαλική προβολή.... 2. Ισχιακή προβολή

J. Apgar score.....(1min)..... (5 min)

K. Χρειάστηκε διασωλήνωση;.....1.ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

L. Υπάρχουν καθετήρες;.....1. ΟΧΙ

2. Κεντρικός φλεβοκαθετήρας

3. Περιφερικός φλεβοκαθετήρας

4. Παρεντερικός

M. Χορηγούνται φάρμακα;

1. ΟΧΙ

2. Αντιβιοτικά.....

3. Κορτικοστεροειδή.....

4. H-2 αναστολείς.....

5. άλλα (όνομα).....

N. Υπάρχουν συνοδά προβλήματα;.....1. ΝΑΙ (ποιά).....

2. ΟΧΙ

O. Μητρικός Θηλασμός.....1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

P. Υπάρχει νεογνική καντιντίαση;.....1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

Εάν ναι, ποιά μορφή έχει;.....a. επιφανειακή b. συστηματική

Q. Χορηγούνται *αντιμυκητιασικά φάρμακα*;.....1.ΝΑΙ 2. ΟΧΙ

R. Όνομα φαρμάκου.....

S. Δόση φαρμάκου.....

T. Διάρκεια χορήγησης.....

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ
ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Μελέτη κάθετης μετάδοσης *Candida* από τις μητέρες στα νεογνά τους κατά τον τοκετό.

Φιλιππίδη Ανθούλα¹, Μαράκη Σοφία², Κούκουρα Ουρανία³, Περδικογιάννη Χρυσούλα¹, Γιαννακοπούλου Χριστίνα¹, Σαμώνης Γεώργιος⁴, Καλμαντή Μαρία
1.Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου 2.Εργαστήριο Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης 3. Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου 4. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Ελεύθερη ανακοίνωση: **44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο**, 9-11 Ιουνίου 2006, Ρόδος

2. The effect of maternal flora on *Candida* colonisation in the neonate.

Filippidi A, Galanakis E, Maraki S, Galani I, Drogari-Apiranthitou M, Kalmanti M, Mantadakis E, Samonis G. **Mycoses**. 2014 Jan; 57(1):43-8.

ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ *CANDIDA* ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΗΤΕΡΕΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ ΤΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Φιλιππίδη Ανθούλα¹, Μαράκη Σοφία², Κούκουρα Ουρανία³, Περδικογιάννη Χρυσούλα¹, Γιαννακοπούλου Χριστίνα¹, Σαμώνης Γεώργιος⁴, Καλμαντή Μαρία¹.
1. Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης 2. Εργαστήριο Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης 3. Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης 4. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

Εισαγωγή: Ο αποικισμός των νεογνών από τον μύκητα *Candida* γίνεται είτε με κάθετη μετάδοση, κατά τη δίοδο του νεογνού από τον κόλπο της μητέρας την ώρα του τοκετού, είτε με οριζόντια μετάδοση με διασπορά από το ενδονοσοκομειακό περιβάλλον. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει αυξημένο ποσοστό αποικισμού του κόλπου των εγκύων με *Candida*.

Σκοπός: Η ανίχνευση του ποσοστού αποικισμού νεογνών με *Candida* και η συσχέτισή του με την παρουσία *Candida* στον κόλπο των μητέρων τους.

Υλικό: Από το Φεβρουάριο 2005 έως το Φεβρουάριο 2006 πραγματοποιήθηκε η συλλογή δειγμάτων από 123 επίτοκες γυναίκες και από τα νεογνά τους. Έγινε λήψη κολπικών επιχρισμάτων των επιτόκων 1-2 ημέρες πριν τον τοκετό και λήψη επιχρισμάτων από το στοματικό βλεννογόνο και τον πρωκτό από τα νεογνά αυτών των μητέρων εντός 24 ωρών από τη γέννησή τους.

Μέθοδος: Τα επιχρίσματα μητέρων και νεογνών καλλιεργήθηκαν σε θρεπτικό υλικό άγαρ Sabouraud με χλωραμφενικόλη. Μετά από επώαση 48 ωρών στους 37° Κελσίου, σε αερόβιες συνθήκες, αναζητήθηκε η ύπαρξη μυκήτων, με δυνατότητα ημιποσοτικής ανάλυσης. Ακολούθησε αδρή κατηγοριοποίηση των ειδών *Candida*, σύμφωνα με το σύστημα API20CAUX system. Επίσης, καθορίστηκε η ευαισθησία του μύκητα στα αντιμυκητιασικά φάρμακα.

Αποτελέσματα: Συνολικά από τις 34 γυναίκες με θετικό κολπικό επίχρισμα οι 29 (85,3%) ανέπτυξαν αποικίες *C.albicans* και οι 5 (14,7%) *C.glabrata*. Το ποσοστό των εγκύων με θετικό κολπικό επίχρισμα για *Candida* ήταν 27,64%. Από τα 100 κολπικά επιχρίσματα μητέρων που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό, 28 ήταν θετικά για *Candida*. Σε κανένα από τα νεογνά των μητέρων με αρνητικό κολπικό επίχρισμα για *Candida* δεν ανευρέθη *Candida* σε επίχρισμα πρωκτού ή στοματικού βλεννογόνου. Έξι από τα νεογνά των μητέρων με θετικό επίχρισμα για *C. albicans* ανέπτυξαν αποικίες *C.albicans* στις καλλιέργειες επιχρίσματος από τον πρωκτό. Σε κάθε ζεύγος μητέρας-νεογνού βρέθηκε το ίδιο είδος *Candida* (*C.albicans*) και με την ίδια ευαισθησία στα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Κανένα από τα νεογνά δεν εμφάνισε κλινικά συμπτώματα καντιντίασης για 14 ημέρες μετά τη γέννηση. Έξι από τις 23 μητέρες που γέννησαν με καισαρική τομή βρέθηκαν αποικισμένες με *Candida* (3 με

C.albicans, 3 με *C.glabrata*). Κανένα από τα νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή δε βρέθηκε αποικισμένο με *Candida*.

Συμπεράσματα: Το ποσοστό εγκύων με θετικό κολπικό επίχρισμα για *Candida* σε αυτή την μελέτη είναι υψηλό και συμφωνεί με το αυξημένο ποσοστό αποικισμού του κόλπου των γυναικών από τον μύκητα κατά την περίοδο της κύησης, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τα νεογνά που βρέθηκαν αποικισμένα με *Candida* γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό από μητέρες που είχαν ήδη αποικιστεί με *Candida*. Σε κάθε ζεύγος μητέρας-νεογνού απομονώθηκε το ίδιο είδος *Candida* (*C.albicans*) και με την ίδια ευαισθησία στα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Αντίθετα, κανένα από τα νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, από μητέρες αποικισμένες με τον μύκητα, δεν ήταν αποικισμένο με *Candida*. Τα παραπάνω συνιστούν ισχυρή ένδειξη ότι τα νεογνά που αποικίζονται με *Candida*, αποκτούν το μύκητα από τις μητέρες τους με κάθετη μετάδοση.

The effect of maternal flora on *Candida* colonisation in the neonate

Anthoula Filippidi,¹ Emmanouil Galanakis,¹ Sofia Maraki,² Irene Galani,³ Maria Drogari-Apiranthitou,³ Maria Kalmanti,¹ Elpis Mantadakis⁴ and George Samonis⁵

¹Departments of Paediatrics, University of Crete, Heraklion, Greece, ²Department of Microbiology, Heraklion University Hospital, Heraklion, Greece,

³Infectious Diseases Research Laboratory, 4th Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece,

⁴Department of Paediatrics, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece and ⁵Department of Internal Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

Summary

Colonisation may be the first step for the development of *Candida* infection. The source of neonatal colonisation is thought to be the hospital environment or the maternal vaginal tract. This study investigated to what extent *Candida* isolates in neonates are similar to isolates from their mother's vaginal tract. Vaginal samples were collected from 347 pregnant women within 48 h before delivery. Samples from oral and rectal mucosa of their neonates were collected within 24–72 h after delivery, were cultured and yeast species were identified. Antifungal susceptibility tests against six antifungal agents were performed. All paired isolates from mother and infant were genotyped by pulse field gel electrophoresis. A total of 82 mothers and of 16 infants were found colonised by *Candida* spp. *C. albicans* was the most common species in pregnant women ($n = 68$) followed by *C. glabrata* ($n = 11$). Only *C. albicans* was isolated from infants, mainly (14/16) from rectal site. All colonised neonates were born to mothers colonised by *C. albicans*. *Candida* genotyping revealed identical strains in all investigated neonate–mother pairs. All isolates were susceptible to amphotericin B. Our findings strongly suggest that vertical transmission has the principal role in the neonatal colonisation by *C. albicans* in the very first days of life.

Key words: *Candida*, molecular typing, infant colonisation, antifungal susceptibility.

Introduction

Candida constitutes a large family of about 200 species, of whom only a few are of clinical significance, including *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*, *C. intermedia* and others.¹ The most common and more virulent is *C. albicans*, responsible for 40–80% of neonatal candidiasis cases.^{1,2} The organism colonises the gastrointestinal tract, the

vagina, the skin and the upper respiratory tract. Vulvovaginal candidiasis can be present in 75% of all women during their reproductive years. During pregnancy, asymptomatic candidal colonisation of the vagina is common, affecting 30–40% of women. The phenomenon is possibly attributed to increased levels of estrogens that promote yeast adhesion and penetration into the vaginal mucosa.³

Neonates may acquire *Candida* species vertically through the vagina during labour, or horizontally from the hospital environment, especially from hands of health care workers.^{4,5} Colonised neonates are asymptomatic. However, colonisation could be the first step for the development of mucocutaneous candidiasis or systemic disease.^{1,6} Systemic *Candida* infections are common in neonatal intensive care units, especially among preterm and very low birth neonates. It is estimated that 15% of these neonates are colonised from

Correspondence: Dr E. Galanakis, Department of Paediatrics, University of Crete, Heraklion, Greece.

Tel.: +30 2810 392012. Fax: +30 2810 392827.

E-mail: emmgalan@med.uoc.gr

Submitted for publication 23 January 2013

Revised 10 May 2013

Accepted for publication 11 May 2013

their mother, whereas the rest 85% are colonised horizontally inside the units.⁷ However, not much is known about the timing and extends of neonatal vertical and horizontal colonisation.

The objective of this study was to investigate the association between maternal and neonatal *Candida* colonisation.

Materials and methods

Study design

This study included 347 pregnant women admitted to the Obstetrics Departments of the University General Hospital and Venizeleion General Hospital, both in Heraklion, Crete, Greece, from February 2005 to April 2009. Eligible for enrolment were pregnant women who at the time of sampling, i.e. within 48 h before delivery, expected to give birth by vaginal route. Pregnant women who finally gave birth by caesarean section were still included in the study. The selection of pregnant women was at random order. These 347 pregnant women represented 2% of the total births in the prefecture of Heraklion during the 4-year study period. *Candida* colonisation was investigated both in mothers and in their neonates. Demographic and clinical data were collected by the same investigator from hospital registries and mother-retrieved questionnaires. Mothers were informed about the aims of the study and about the sample collection from both themselves and their offspring. Ethical approval for the study was obtained from the relevant Institutional Committee.

Sample collection

Maternal samples were obtained from vaginal mucosa within 48 h before delivery. Neonatal samples were obtained from oral (cheek, lip, ventral and dorsal surface of tongue) and rectal mucosa within 24–72 h after delivery. In cases of symptomatic neonates colonised by *Candida*, repeated samples were collected from the same sites on days 14 and 28 after birth.

Culture and mycological studies

A sterile fibre-tipped swab was used to collect the samples. The specimens were inoculated onto Sabouraud dextrose agar plates (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD) and incubated for 72 h at 36 °C under aerobic conditions. Results were categorised semiquantitatively as 1+, 2+, 3+ and 4+ (yeast colonies limited to quadrant 1, 2 and 3 or extended to

all quadrants of Petri plate respectively). Yeast isolates were identified to species level using the API 20 CAUX system (BioMérieux, Marcy L' Etoile, France). Antifungal susceptibility testing against amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin, anidulafungin and micafungin was performed by the *E*-test method as recommended by the manufacturer (BioMérieux). The plates were incubated at 35 °C and read at 24 and 48 h. The minimal inhibitory concentration (MIC) was read as the lowest concentration at which the border of the elliptical zone of growth inhibition intersected the scale on the test strip. For the azoles an 80% inhibition in growth was used as the MIC cut-off (microcolonies were ignored), and for 5-fluorocytosine and amphotericin B the MIC endpoint was defined as the lowest concentration with nearly complete (90%) and complete (100%) inhibition respectively. *C. krusei* ATCC 6258 and *C. parapsilosis* ATCC 22019 served as quality control strains. For all antifungal agents tested, interpretative breakpoints followed those published as part of the M27-A3 document.⁸

Molecular typing (PFGE karyotyping and *Bss*III restriction fragment analysis)

The isolates from colonised mother–infant pairs were further analysed for their genetic relatedness. The pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) method was conducted as previously described by Chen *et al.* [9] with slight modifications. Briefly, yeast cells were grown on Sabouraud dextrose agar (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD) for 48 h at 37 °C. Colonies were then suspended in cell suspension buffer (100 mmol l⁻¹ Tris/HCl, 100 mmol l⁻¹ EDTA, pH 8.0) to a final concentration of 10⁹ CFU ml⁻¹, treated with 100 µl of lyticase (1250 unit ml⁻¹ in 50% glycerol; Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO) at 37 °C for 30 min and embedded in plugs of 1% InCert agarose (Lonza Rockland Inc., Rockland, ME). The plugs were then treated overnight at 50 °C with 5 ml of cell lysis buffer (100 mmol l⁻¹ Tris/HCl, pH 8.0, 0.45 mol l⁻¹ EDTA, pH 8.0, 1% N-lauroylsarcosine, 1 mg ml⁻¹ proteinase K). Plugs were washed twice with double-distilled H₂O at 50 °C for 15 min and six times with TE buffer at 50 °C for 10 min. For karyotyping, electrophoresis was performed with a Gene Navigator system (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden) at pulse time 60–700 s, 90 V in 0.8% agarose gel with 0.5X TBE for 66 h. For *Bss*III digestion, plugs were incubated into 200 µl of appropriate buffer solution for 1 h at 50 °C.

The plugs were then transferred to 200 µl of buffer solution containing 4 units of BssHII (New England Biolabs, Inc. Ipswich, MA) and incubated at 50 °C overnight. Electrophoresis was performed at pulse time 6–50 s, 180 V in 0.8% agarose gel for 36 h. BssHII has been reported by Chen *et al.* [9] to exhibit the highest discriminatory power.

Statistical analysis

Analyses were performed by two-tailed unpaired *t*-test, and Fisher's exact test, except if stated otherwise. Risk ratios (RR) and 95% confidence intervals were calculated. The values of $P < 0.05$ were defined as significant.

Results

Maternal colonisation

Among the 347 mothers, 82 (23.6%) were colonised by *Candida* species and one (0.29%) by *Saccharomyces cerevisiae* (Table 1). The predominant species was *C. albicans* followed by *C. glabrata*. No significant differences were observed regarding colonisation rates or *C. albicans* predominance among mothers in the caesarean section or vaginal delivery groups. Risk factors for maternal *Candida* colonisation are shown in Table 2. Colonised mothers tended to be younger (mean $\pm$ SEM, 25.2 ± 0.52 vs. 26.9 ± 0.32 years, $P = 0.011$), smokers (25.6% vs. 15.5%; RR 1.65, 95% CI 1.05–2.39; $P = 0.05$) and with a history of sexual intercourse during pregnancy (72.0% vs. 15.5%; RR 2.73, 95% CI 1.77–4.22; $P < 0.0001$). No significant differences were observed regarding the remaining analysed variables.

Table 1 Yeast species in 83 colonised mothers and 16 colonised infants.

	Total	Vaginal birth	Caesarean birth
Colonised mothers	$n = 83$	$n = 69$	$n = 14$
<i>Candida albicans</i>	68 (81.9)	58 (84)	10 (71.4)
<i>Candida glabrata</i>	11 (13.2)	8 (11.6)	3 (21.4)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (1.2)	1 (1.4)	0 (0)
<i>Candida famata</i>	1 (1.2)	1 (1.4)	0 (0)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1.2)	1 (1.4)	0 (0)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1 (1.2)	0 (0)	1 (7.1)
Colonised neonates	$n = 16$	$n = 15$	$n = 1$
<i>Candida albicans</i>	16 (100)	15 (100)	1 (100)

Values in parenthesis are expressed in percentage.

Infant colonisation

Among all infants, 16 (4.61%) were found colonised; in 14, *Candida* was isolated from rectal and in two from oral swabs (Table 1). All colonised neonates were born to colonised mothers and in all 16 mother–infant pairs *C. albicans* was the isolated species. A single neonate with rectal colonisation developed oral thrush 10 days after birth. Oral and rectal samples were again obtained in the 14th day of life, while still on

Table 2 Risk factors for colonisation of mother and infant by *Candida* species.

Factors	Colonised	Non-colonised	P-value; RR (95% CI)
Mothers	$n = 82$	$n = 265$	
Ethnicity (Greek; immigrant)	46; 36	180; 85	0.06; 0.68 (0.47–1.0)
Age in years (mean $\pm$ SEM)	25.2 ± 0.52	26.9 ± 0.32	0.011
Previous pregnancies	44	141	1.0; 1.0 (0.69–1.48)
History of pregnancy			
Use of antibiotics	12	58	0.16; 0.68 (0.39–1.18)
Use of antifungals	14	34	0.36; 1.28 (0.78–2.09)
Use of steroids	1	3	1; 1.06 (0.19–5.84)
Diabetes	8	16	0.31; 1.45 (0.80–2.65)
Yogurt consumption	42	134	1; 1.02 (0.70–1.49)
Sexual intercourse	59	109	<0.0001; 2.73 (1.77–4.22)
Tobacco use	21	41	0.047; 1.58 (1.05–2.39)
Premature membranes rupture	19	74	0.48; 0.82 (0.532–1.30)
Infants	$n = 16$	$n = 331$	
Maternal colonisation	16	66	<0.0001; na
Vaginal delivery	15	266	0.22; 3.52 (0.47–26.2)
Gender (male)	9	168	0.80; 1.23 (0.47–3.24)
Gestational weeks (mean $\pm$ SEM)	39.2 ± 0.23	38.7 ± 0.09	0.25
Birthweight in kg (mean $\pm$ SEM)	3.33 ± 89	3.27 ± 26	0.73
Breastfeeding	9	181	1.0; 1.06 (0.40–2.79)
Use of antibiotics	0	12	1.0; na
Medical condition	1	28	1.0; 0.73 (0.10–5.33)

RR, risk ratios; CI, confidence intervals.

Table 3 Antifungal susceptibility of the yeast isolated from 83 colonised mothers and 16 colonised neonates.

	Susceptible isolates, <i>n</i> (%)					
	Ampho B	5-fluorocytosine	Ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole
Isolates from mothers						
<i>C. albicans</i>	68 (100)	66 (97)	65 (96)	65 (95.6)	64 (94)	67 (98.5)
<i>C. glabrata</i>	11 (100)	11 (100)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (9.1)	5 (45.4)
<i>C. tropicalis</i>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. famata</i>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. cerevisiae</i>	1 (100)	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Total	83 (100)	81 (98)	69 (83)	70 (84)	68 (82)	76 (92)
Isolates from infants						
<i>C. albicans</i>	16 (100)	15 (93.8)	16 (100)	16 (100)	15 (93.8)	16 (100)
MIC range ($\mu\text{g ml}^{-1}$)						
<i>C. albicans</i>	0.016–0.25	0.023 $\geq$ 32	0.004 $\geq$ 32	0.025 $\geq$ 256	0.004 $\geq$ 32	0.004 $\geq$ 32
<i>C. glabrata</i>	0.094–0.5	0.012–0.125	0.25–12	1.5–48	16 $\geq$ 32	0.25–3

oral nystatin. *C. albicans* was found in both samples. On 28th day of life oral thrush had disappeared. Among the 16 colonised infants, 15 belonged to the vaginal delivery group and one to the caesarean section group; the latter was colonised in the oral mucosa. Risk factors for infant *Candida* colonisation are shown in Table 2. The single factor that contributed to infant colonisation was the colonisation of the mother (100% vs. 19.9; $P < 0.0001$).

Concomitant maternal and infant colonisation

From the 16 colonised neonates, 14 (87.5%) were born to mothers colonised with significant amount of *C. albicans* (3+ or 4+). Among 25 mothers with colonisation grade 4+, nine colonised infants were born, in contrast to 19 mothers with colonisation grades 1+ and 2+, two colonised infants were born (36%

vs. 10.6%, RR 1.40, 95% CI 1.00–1.95, one-tailed $P = 0.05$).

Genetic relatedness of *C. albicans* isolates from mother–infant pairs was investigated by PFGE of *Bss*HII-digested genomic DNA (Fig. 1). In all 16 colonised neonates, the pulsotypes of *C. albicans* were identical to their mothers'. Electrophoretic karyotyping of maternal *C. albicans* isolates displayed seven isolates with identical bands suggesting clonal relatedness (data not shown).

Antifungal susceptibility

The antifungal susceptibility of yeast species against amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole, ketoconazole, itraconazole and voriconazole in strains isolated from mothers and neonates is shown in Table 3. Caspofungin, anidulafungin and micafungin were only

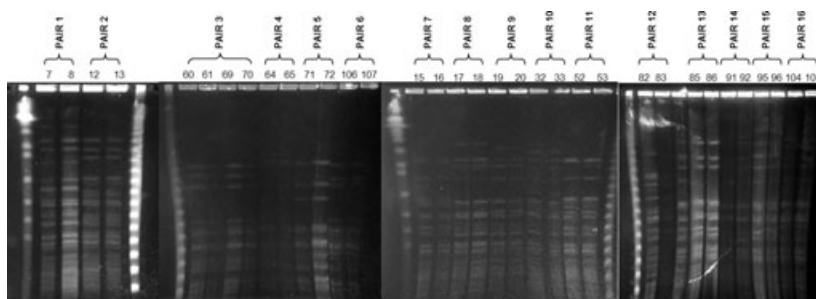


Figure 1 Genetic relatedness of *Candida albicans* isolates from 16 mother–infant pairs as shown by pulsed-field gel electrophoresis of *Bss*HII restriction endonuclease analysis of genomic DNA. By pair 1, 2, etc. are depicted the paired *Candida* isolates from mother and infant. The four isolates in pair 3 depict the paired *Candida* isolates 60 and 61 from mother and infant and furthermore the isolate 69 and 70 from neonatal rectal and oral swab 14 days after birth.

Table 4 Distribution of minimal inhibitory concentration (MIC) values of antifungal agents for the 84 *Candida albicans* isolates.

Antifungal agent	No. of isolates with MIC ($\mu\text{g ml}^{-1}$)													
	0.125	0.19	0.25	0.38	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	≥ 32	64	≥ 256
Amphotericin B	74	5	5											
5-fluorocytosine	63	7	2	1	6	1		1				3		
Ketoconazole	81								1			2		
Fluconazole	15	9	20	17	12	3		2		2	1		2	1
Itraconazole	74	4					3					2		
Voriconazole	74		4	2	1	2						1		

tested against the *Candida* isolated from the mother–infant pairs and all 32 isolates were found to be susceptible to these echinocandin compounds. MIC values of antifungal agents against *C. albicans* and *C. glabrata* strains isolated from mothers and infants and distribution of MIC values of the antifungal agents tested for *C. albicans* isolates are similarly shown in Table 4. All isolates were susceptible to amphotericin B, whereas the least susceptibility was observed for itraconazole. *C. glabrata* isolates were confirmed to be naturally resistant to the azoles, as previously documented,¹⁰ but were all sensitive to amphotericin B and 5-fluorocytosine.

Discussion

In our study, vaginal *Candida* colonisation of pregnant women was 23.6%, in accordance with reported rates which widely range from 5.6% to 69.2%.^{11,12} The most common species was *C. albicans* followed by *C. glabrata*, which is again in agreement with the reported frequencies of *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* in the vaginal flora.^{3,11,13} Furthermore, our study showed that tobacco use and sex intercourse during pregnancy are risk factors for maternal vaginal *Candida* colonisation. Smoking has been already related to oral candidosis and bacterial vaginosis, but not to vaginal candidosis.^{14,15} Other risk factors that have been suggested including pregnancy, oral contraceptives, systemic or vaginal antibiotics and diabetes mellitus.³ Despite the fact that mothers did not present with symptoms of *Candida* infection, antifungal susceptibility testing was performed for the better understanding of the *Candida* ecology in our area, and as in the context of the study the antifungal susceptibility phenotype would constitute a rough estimation of the similarity of maternal–infant strains.

Candida colonisation was found in 4.6% of neonates and the only *Candida* species isolated was *C. albicans*. The rectal mucosa was significantly more colonised than oral mucosa. It is known that *Candida* colonises

the gastrointestinal tract of 4.8–10% neonates and that *C. albicans* is the predominant species,¹³ but not much is known about the process of the oral and rectal colonisation.^{11,16–18} Oral colonisation seems to increased from birth up to the 18th month of age and then decreased.¹¹ Rectal colonisation seems to be more frequent.^{16,17} Our findings, derived from swabbing very early in life, do not confirm the hypothesis that the earliest site colonised is the oral cavity.¹⁸ These differences may be attributed to different study design and setting as well as to the age of sampling.

In this study, neonates were only colonised by *C. albicans*, which is observed mainly in vertical transmission, whereas *C. parapsilosis* has been observed in horizontal transmission in the neonatal intensive care unit setting.¹⁹ It is of great interest that all non-colonised mothers gave birth to non-colonised neonates, that all colonised neonates were born from colonised mothers and furthermore that *C. albicans* was the only species isolated from 16 mother–infant pairs. The molecular typing study showed that in all colonised neonates the pulsotype of *C. albicans* was identical to the pulsotype of their mothers. According to PFGE-BssHII typing method, the 16 maternal *C. albicans* isolates were different. Electrophoretic karyotyping of the maternal *C. albicans* isolates displayed seven isolates with identical bands suggesting clonal relatedness. However, this method has a less discriminatory power than PFGE-BssHII.⁹

These findings suggest that colonised neonates may acquire *C. albicans* via vertical transmission. These *C. albicans* colonised neonates met criteria for vertical transmission according to the research of Bliss *et al.* [4] had been born by *C. albicans* colonised mother, developed *C. albicans* colonisation by 1 week of age and had *C. albicans* isolate identical to the maternal isolate. All colonised neonates were full term and healthy, except for one of vaginal delivery with oral colonisation, who was admitted to Neonatal Intensive Care Unit because of respiratory distress. It is

interesting that neonatal *Candida* colonisation is mostly investigated among preterm neonates in Neonatal Intensive Care Units, where horizontal transmission may be more possible; Bliss *et al.* [4] demonstrated that 41% of *C. albicans* colonising very low-birth-weight infants was due to vertical transmission; Waggoner-Fountain *et al.* [5] demonstrated that 14% of mother–preterm infant pairs were colonised with the identical strain of *C. albicans*. According to Caramalac *et al.* [11] vaginal mucosa was not the main route of *Candida* transmission to full-term neonates.

Our observation that the vast majority of colonised neonates were born to mothers vaginally colonised with a large quantity of *C. albicans* colonies may suggest correlation between candidal colony counts in the vagina of mother and *Candida* colonisation in the neonate. Perinatal risk factors for neonatal colonisation were maternal colonisation and vaginal delivery. It has been reported that low gestational age (<32 week) and very low birthweight (<1500 g) are risk factors for neonatal *Candida* colonisation.^{5,18,20} We did not confirm these findings, but in our cohort there was only one neonate with very low birthweight (1420 g) and two neonates with low gestational age (lower gestational age 32 weeks).

Our study demonstrated that early *Candida* colonisation of the neonate seems to occur through vertical transmission in the first 72 h of life. However, we did not investigate horizontal transmission from other sources. Furthermore, we did not swab all infants later on (especially on 7th day) to explore the full process of colonisation. Nevertheless, our findings strongly suggest that early neonatal colonisation by *C. albicans* occurs through vertical transmission, during or immediately after birth, and that horizontal transmission is not the principal mode of colonisation in the very first days of life.

Conflict of interest

None for Anthoula Filippidi, Emmanouil Galanakis, Sofia Maraki, Irene Galani, Maria Drogari-Apiranthitou, Maria Kalmanti, Elpis Mantadakis. Dr G. Samonis has received fees for speaking, for organising education, reimbursement for attending symposiums, funds for research, fees for serving on an advisory board from companies Pfizer, Gilead, Astellas and MSD.

References

- 1 Brian Smith P, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr. Invasive *Candida* infections in the neonate. *Drug Resist Updat* 2005; **8**: 147–62.
- 2 Asticioli S, Nucleo E, Perotti G *et al.* *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: antifungal susceptibility and genotypic analysis. *New Microbiol* 2007; **30**: 303–7.
- 3 Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; **71**(Suppl. 1): 21–27.
- 4 Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, Sheikh AU, Ryan RM. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2008; **27**: 231–5.
- 5 Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ *et al.* Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; **22**: 803–8.
- 6 Borderon JC, Therizol-Ferly M, Saliba E, Laugier J, Quentin R. Prevention of *Candida* colonization prevents infection in a neonatal unit. *Biol Neonate* 2003; **84**: 37–40.
- 7 Manzoni P, Monstert M, Agriesti G *et al.* Neonatal fungal infections: the state of the art. *J Chemother* 2007; **19**(Suppl. 2): 42–45.
- 8 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*, 3rd edn. Approved standard M27-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
- 9 Chen KW, Lo HJ, Lin YH, Li SY. Comparison of four molecular typing methods to assess genetic relatedness of *Candida albicans* clinical isolates in Taiwan. *J Med Microbiol* 2005; **54**: 249–58.
- 10 Vermitsky JP, Edlind TD. Azole resistance in *Candida glabrata*: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-like transcription factor. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 3773–81.
- 11 Caramalac DA, da Silva Ruiz L, deBatista GC *et al.* *Candida* isolated from vaginal mucosa of mothers and oral mucosa of neonates: occurrence and biotypes concordance. *Pediatr Infect Dis J* 2007; **26**: 553–7.
- 12 Taheri BJ, Mortazavi H, Mohammadi S *et al.* Evaluation of *Candida* isolation from vaginal mucosa of mothers and oral mucosa of neonates on the basis of delivery type. *Afr J Microbiol Res* 2011; **5**: 5067–70.
- 13 Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; **27**: 357–64.
- 14 Soysa NS, Ellepola AN. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis* 2005; **11**: 268–73.
- 15 Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Fairley CK. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 105–14.
- 16 Issa SY, Badran EF, Aqel KF, Shehabi AA. Epidemiological characteristics of *Candida* species colonizing oral and rectal sites of Jordanian infants. *BMC Pediatr* 2011; **11**: 79.
- 17 Huang YC, Li CC, Lin TY *et al.* Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**: 819–22.
- 18 Mendiratta DK, Rawat V, Thamke D *et al.* *Candida* colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting. *Indian J Med Microbiol* 2006; **24**: 263–7.
- 19 Chapman RL. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003; **15**: 97–102.
- 20 Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, Jansens H, Ieven M. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatr Crit Care Med* 2010; **11**: 240–5.