

# Utjecaj pojedinih čimbenika na pojavnost infekcija dermatofitima

---

Jakšić, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:880912>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Karla Jakšić**

**Utjecaj pojedinih čimbenika na pojavnost  
infekcija dermatofitima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Mikrobiologija s parazitologijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Diplomski rad izrađen je na Zavodu za mikrobiologiju Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Maje Šegvić Klarić.

*Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Maji Šegvić Klarić na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Veliko hvala i dr.med. Ani Čičmak na pruženoj prilici za sudjelovanje u ovom projektu.*

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom studiranja. Hvala vam što ste uvijek nalazili prave riječi, motivirali me i vjerovali u mene.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. DERMATOFITOZE .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. UZROČNICI.....	1
1.1.2. IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA DERMATOFITNE INFEKCIJE .....	2
<b>1.2. ČIMBENICI VIRULENCIJE DERMATOFITA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. TINEA .....</b>	<b>4</b>
1.3.1. TINEA BARBAE .....	4
1.3.2. TINEA CAPITIS .....	4
1.3.3. TINEA CORPORIS.....	5
1.3.4. TINEA CRURIS .....	5
1.3.5. TINEA PEDIS .....	5
1.3.6. TINEA UNGIUM .....	6
1.3.7. TINEA VERSICOLOR .....	6
<b>1.4. DIJAGNOSTIKA DERMATOFITOZA.....</b>	<b>7</b>
1.4.1. DIREKTNA MIKROSKOPSKA METODA .....	7
1.4.2. DERMATOSKOPIJA.....	8
1.4.3. IZOLACIJA KULTURE .....	8
1.4.4. METODA MIKRORAZRJEĐENJA.....	9
1.4.5. NOVE DIJAGNOSTIČKE METODE .....	9
<b>1.5. TERAPIJA DERMATOFITOZA .....</b>	<b>10</b>
1.5.1. TOPIKALNA TERAPIJA .....	11
1.5.2. SISTEMSKA TERAPIJA.....	12
1.5.3. NOVI ANTIFUNGALNI LIJEKOVI.....	13
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME.....</b>	<b>15</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>16</b>
3.1. ANKETNI UPITNIK .....	16
3.2. STATISTIČKA OBRADA .....	16
3.3. PREGLED LITERATURE.....	16
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>18</b>
4.1. SOCIODEMOGRAFSKI PODATCI O PACIJENTIMA .....	18
4.2. KLINIČKI PODATCI O PACIJENTIMA .....	37
4.3. REZULTATI MIKOLOŠKE ANALIZE UZORAKA .....	46
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>49</b>

<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>51</b>
<b>7. SAŽETAK .....</b>	<b>53</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>54</b>
<b>8.1. PRILOG 1 – ANKETNI UPITNIK.....</b>	<b>54</b>

## 1. UVOD

### 1.1. DERMATOFITOZE

Dermatofitoze su infekcije uzrokovane gljivicama, takozvanim dermatofitima. Javljaju se na različitim lokalitetima po ljudskom tijelu, pa tako simptomi i znakovi mogu varirati ovisno o mjestu infekcije. Dermatofiti su plijesni koje napadaju, koloniziraju i razmnožavaju se na keratinoznim tkivima kao što su epidermis kože, kosa i nokti. Prema načinu prijenosa mogu se klasificirati kao zoofilne, antropofilne i rijetko geofilne. Najčešći su uzroci površinskih gljivičnih infekcija diljem svijeta, posebice u tropskim krajevima gdje su temperature okoliša i relativna vlaga zraka vrlo visoke pošto takvi uvjeti pogoduju razvoju gljivica. Uz sve veću pojavnost u urbanom svijetu veže se nošenje zatvorene i okluzivne obuće te vrlo uske odjeće. Primijećeno je da nemaju svi jednak rizik od infekcije, već da su određene skupine ljudi podložnije, pa tako osobe s dijabetes mellitusom, raznim vrstama limfoma, Cushingovim sindromom i slično češće oboljevaju. Također je kod imunokompromitiranih osoba te kod osoba starije životne dobi veća šansa od neadekvatnog obrambenog imunološkog mehanizma prilikom kontakta s dermatofitom. Neki su dijelovi tijela podložniji infekciji, kao primjerice prostor između prstiju na rukama i nogama te prepone, gdje se javlja pojačano znojenje i bazični pH koji pogoduje rastu i razvoju gljivica. (Martinez i sur., 2014)

#### 1.1.1. UZROČNICI

Promatrajući klasifikaciju prema rodu, dermatofite možemo podijeliti u tri roda koji su ujedino i najčešći uzroci infekcija, a to su *Trichophyton* koji uzrokuje infekcije kože, kose i noktiju, zatim *Epidermophyton* kao uzročnik infekcija kože i noktiju te *Microsporum* koji je uzročnik infekcija kože i kose. *Trichophyton* je rod gljivica čija je glavna morfološka karakteristika razvoj makro i mikronidija. Makronidije se najčešće stvaraju lateralno direktno na hifama, a pojavljuju se rijetko. Mikronidije su sferičnog ili nepravilnog oblika i upravo je njihova prisutnost ono što razlikuje rod *Trichophyton* od *Epidermophyton*, kod kojeg se mikronidije ne javljaju. Najčešći uzročnici infekcija iz roda *Trichophyton* jesu *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton verrucosum* i drugi. *Epidermophyton*, od kojih najzastupljeniji *Epidermophyton floccosum*, predstavlja rod antropofilnih dermatofita koje se morfološki prepoznaju prema sporo rastućim, zelenkasto-smeđim kolonijama s

baršunastom površinom i odignućem u samom centru kolonije a plosnate na rubovima. Promatrajući pod mikroskopom mogu se zamijetiti makronidije, dok mikronidije potpuno izostaju kod ovog roda. Osim *Epidermophyton floccosum* često se javlja i *Epidermophyton stockdaleae*. Najznačajniji predstavnici roda *Microsporum* jesu *Microsporum canis*, kao najčešća zoofilna vrsta koja primarno uzrokuje tineu capitis kod djece, te *Microsporum gypsum*. Rezervoar i glavni put prijenosa ovih vrsta je preko kućnih ljubimaca, a u posebno su opasnosti imunokompromitirani te oni zaraženi HIV-om. (Martinez i sur., 2014)

### 1.1.2. IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA DERMATOFITNE INFEKCIJE

Imunološki odgovor na infekcije od strane dermatofita varira od nespecifičnih mehanizama domaćina do humoralne i stanične imunosti. Smatra se da glavnu ulogu u obrani organizma ima upravo stanicama posredovana imunost. Dermatofiti posjeduju molekule ugljikohidrata u staničnom zidu koji su, nakon kontakta s domaćinom, prepoznati od strane našeg urođenog imuniteta putem raznih molekula, poput Dektin-1 i Dektin-2, koje s prepoznatim patogenima stvaraju imunološke komplekse te tako aktiviraju toll-like receptore prisutne na stanicama našeg imunološkog sustava, dendritičkim stanicama i makrofagima u epidermisu. Vežanje Dektin-1 molekula posredno uzrokuje pojačano oslobađanje TNF-alfa faktora te molekula interleukina IL-17, IL-6 te IL-10, od kojih svi stimuliraju naš imunološki odgovor. IL-8 otpušta se iz keratinocita kada se kao dermatofitni patogen u ljudskom organizmu pojavi trihofitin koji uzrokuje odgođeni tip preosjetljivosti. Humoralna imunost nije od velikog značaja kod infekcija dermatofitima, iako je kod pacijenata s kroničnom dermatofitozom primijećena povišena razina IgE i IgG4 protutijela, iz čega možemo zaključiti da je IL-4 otpušten iz CD4 T-stanica, tj da je u obranu uključen i imunološki odgovor posredovan Th2 stanicama. Imunitet prema patogenu može biti reguliran od strane Th1 ili Th2 odgovora. Kao nespecifični imunološki odgovor na infekciju dobro djelovanje ima nezasićeni transferin koji djeluje na način da se veže za hife dermatofita. (Grappel i sur., 1974; Martinez i sur., 2014; Sahoo i Mahajan, 2016)

### 1.2. ČIMBENICI VIRULENCIJE DERMATOFITA

Dermatofiti su keratinolitičke gljivice što znači da kao neophodne izvore nutrijenata za preživljavanje koriste razne protein domaćina, jedan od kojih je i keratin.

Nakon kontakta i incijalne infekcije, hife gljivice vežu se za *stratum corneum* domaćina te nakon germinacije gljivice dolazi do invazije artrokinidija kroz keratinozno tkivo. Artrokonidije proizvode duga fibrilna vlakna, tj. fibilarne adhezine koji prodiru kroz površinske slojeve kože te kratka vlakna za prodiranje u dubinske guste slojeve kože. Tokom procesa invazije ta se keratinozna tkiva razgrađuju i fragmentiraju u manje peptide i aminokiseline.

Brzina i uspješnost adherencije gljivica za keratinozno tkivo razlikuje se od vrste od vrste, a posredovana je adhezinom pomoću kojeg se gljivica veže za receptore na stanicama domaćina. Najviši stupanj adherencije kod *Trychophyton* vrsta zamiječen je nakon 6 sati ali se javlja već nakon 3 do 4 sata nakon kontakta, dok je kod *Microsporum* vrsta ona brža pa se javlja već 2 sata nakon inokulacije. Postoje i *ex vivo* istraživanja rađena na umjetnim modelima kože kod kojih se maksimalna adherencija javlja malo kasnije, tek nakon 10 do 12 sati. Na mikrokonidijama *Trychophyton* vrsta prisutni su adhezini koji specifično prepoznaju i vežu ugljikohirate, manozu i galaktozu.

Proteaze koje gljivice izlučuju zaslužne su za degradaciju proteina iz kože i kose napadnutog organizma. Izlučene proteaze djeluju na način da modificiraju ciljne ligande na površini epitelnih stanica i uzrokuju promjene strukturi kože koja pogoduje adherenciji gljivice. Kod vrste *Microsporum canis* ovu zadaću izvršavaju skupina proteaza nazvanih subtilizini (Sub3, Sub4), ali osim njih prisutne su i druge endoproteinaze poput metaloproteinaza (Mep 3, Mep 4), tj. fungalizina, koji nemaju veliku ulogu u samom procesu adherencije, te razne egzoproteinaze poput leucin aminopeptidaze (Laps) i dipeptidil peptidaze (Dpp). Za ranu fazu infekcije bitna je vrlo specifična egzoproteinaza, dipeptidil peptidaza 4 (Dpp 4), koja cijepa peptide s N-terminalnih krajeva do stop signalizacije koju predstavlja X-Pro peptidna sekvenca. Dokazana je prisutnost ove peptidaze u artrokonidijama te se smatra bitnim faktorom virulencije i patogeneze jer može biti uključena u aktivaciju ili inaktivaciju bioloških peptida domaćina koji imaju jednaki N-terminalni završetak. Dpp-4 prisutna je i u nekim drugim vrstama koje ne ubrajamo u dermatofitoze poput *Streptococcus suis*, *Trypanosoma cruzi* i drugim. Osim endoproteinaza zalužnih za djelomičnu degradaciju keratina, neophodna je istovremena razgradnja disulfidnih mostova aminokiseline cisteina koji su razlog određene tvrdoće i strukture keratina. Tijekom degradacije, dermatofiti izlučuju sulfat kao sredstvo za redukciju disulfidnih mostova. Sulfat se izlučuje putem efluks pumpi čija je sinteza kodirana od strane SSU1 gena. Upravo je vrlo visoki stupanj ekspresije SSU1 gena karakteristična za dermatofite što ih čini vrlo efikasnim u degradaciji i invaziji keratinoznih tkiva. Kod vrste *Trychophyton rubrum* u strukturi staničnog zida prisutna je



polisaharidna molekula manana koja je zaslužna za dodatnu aktivaciju imunološkog sustava ljudskog organizma, i to putem inhibicije limfocita. Oslabljena funkcija T-helper-17 stanica rezultira smanjenom produkcijom interleukina (IL-17 i IL-22) koji imaju bitnu ulogu u obrani od gljivične infekcije. (Baldo A i sur., 2011)

### 1.3. TINEA

Tinea je naziv za kliničku manifestaciju dermatofitoza, tj. infekcije dermatofitima. Infekcijom mogu bit zahvaćena različita područja na tijelu pa tako razlikujemo i različite vrste tinee. (Witzman I, Summerbell RC, 1995)

#### 1.3.1. TINEA BARBAE

Vrlo rijetki oblik tinee jest tinea barbae to jest dermatofitoza brade najčešće uzrokovana vrstom *Trichophyton verrucosum*. Prepoznaje se po prstenastim promjenama na površini kože na području brade, ali moguća je i dublja infekcija koja nalikuje na folikulitis. Također se može javiti upalni oblik ili kerion koji može dovesti do stvaranja ožiljaka i trajnog gubitka kose, to jest brade. (Witzman i Summerbell, 1995)

#### 1.3.2. TINEA CAPITIS

Tinea capitis je gljivična infekcija vlasišta, a najčešći uzročnici su *Trichophyton* i *Microsporum*. Infekcija je vrlo zarazna, pogotovo među djecom. Nakon invazije, gljivica uzrokuje suhi, crvenkasti, ljuskasti osip na području vlasišta koji često svrbi a ponekad može dovesti i do kubitka kose. Infekcija vrstom *Trichophyton tonsurans* dovodi do lomova vlasi na samoj površini kože što rezultira pojavom kratkih, crnih čekinja, tj. takozvane “crne točke”, dok se kod *Microsporum audouinii* javljaju “sive točke” nakon lomljenja vlasi kose malo iznad površine vlasišta. Treći oblik naziva se favus, uzročnik je *Trichophyton schoenleinii*, a karakteriziraju ga žućkaste, kružne nakupine grupirane u mrlje u obliku saća sa snopom kose koji strši u sredini. Kao komplikacija dermatofitoze vlasišta može doći do razvoja keriona, što je upalni oblik tinee capitis, prepoznatljiv kao velika upalna, natečena nakupina na vlasištu koja se može razviti do pustula, apscesa i na kraju velikih ožiljaka. Zbog

velikih sličnosti simptoma, tinea capitis može se pogrešno dijagnosticirati kao alopecija, atopički ili seboreični dermatitis, određena bakterijska infekcija ili psorijaza. (Witzman i Summerbell, 1995)

### 1.3.3. TINEA CORPORIS

Tinea corporis ime je za dermatofitnu infekciju lica, trupa i udova. Najčešći uzročnik je gljivica iz roda *Trichophyton*, preciznije *Trichophyton rubrum*, a može bit i *Microsporum canis*. Infekcija dovodi do stvaranja crvenkastog osipa i ljuskastih plakova u obliku okruglih mrlja promjera od 1 do 5 cm sa svijetlim područjima u sredini te jasno izraženim rubovima. Nerijetko se pogrešno dijagnosticira zbog sličnosti s drugim kožnim bolestima kao što su ekcemi, eritem, psorijaza, atopički i seboreični dermatitis. (Witzman i Summerbell, 1995)

### 1.3.4. TINEA CRURIS

Drugo ime za tineu cruris je i tinea prepona koja se mnogo češće javlja kod muškaraca, posebno adolescenta te mladih muškaraca, nego kod žena. Infekciju karakteriziraju crvena područja na koži u obliku prstena koja jako svrbe, a ponekad se javljaju i manji mjehuri na koži oko prepona te na gornjoj strani na unutrašnjosti bedara koji mogu uzrokovati jaku bol. Simptomi se mogu javljati na samo jednom bedru ili na oba. Skrotum kod muškaraca obično nije ili je vrlo slabo zahvaćen, ali može dodatno biti zahvaćen od strane kandidate. Infekcija se vrlo često ponovno javlja, pogotovo kod neadekvatne terapije i neodržavanja higijene, a nerijetka je pojava sekundarnih bakterijskih infekcija ili kandidijaze. Glavni rizični čimbenici su okolišne prirode, povezani s vlagom i povišenom temperaturom, kao što su nošenje uske i vlažne odjeće, ljetni periodi te povećana tjelesna masa koja posredno uzrokuje pojačano trljanje i trenje na područja prepona. Zbog sličnosti simptoma nerijetko se zamijeni za infekciju kandidama, seboreični dermatitis ili psorijazu. (Witzman i Summerbell, 1995)

### 1.3.5. TINEA PEDIS

Tinea pedis, još poznata pod nazivom atletsko stopalo, je vrlo česta gljivična infekcija uzrokovana vrstama iz rodova *Trichophyton* ili *Epidermophyton*. Tim vrstama posebno

pogoduju topła i vlažna staništa pa je tako područje među prstiju na nogama izričito podložno infekcijama, a posebno rizični su oni koji nose usku i zatvorenu obuću. Simptomi koji se javljaju prilikom infekcije su ljuštenje kože sa svrabom, grubim i bolnim osipom između nožnih prstiju te sa strane stopala. Također može doći do stvaranje vezikula ispunjenih tekućinom koji stvaraju dodatnu iritaciju te mogu i puknuti, što dovodi do opasnosti od razvoja sekundarnih bakterijskih infekcija na mjestu puknuća mjehura. Akutna ulceroza obično kreće u prostoru između prstiju te se širi lateralno te anteriorno na površinu stopala. Do stvaranja promjena na koži može doći i na području tabana, gdje se stvorene vezikule mogu razviti u velike bolne mjehure i erozije kože. Kronična hiperkeratotična tinea pedis karakterističnog je izgleda u vidu zadebljanja i ljuštenja kože stopala. Ponekad se može pogrešno dijagnosticirati zbog sličnosti s drugim kožnim bolestima, primjerice kontaktnim dermatitisom, ekcemom ili psorijazom. (Witzman i Summerbell, 1995)

#### 1.3.6. TINEA UNGIUM

Tinea unguium, poznata i pod nazivom onikomikoza, je infekcija noktiju uzrokovana vrstama roda *Trichophyton*. Nakon kontakta s gljivicom, ona prodire u novostvoreni dio nokta te dovodi do nastanka izobličienog, zadebljalog te obojenog nokta ili dijela nokta. Kod dugotrajne i netretirane infekcije može doći do ljuštenja i odvajanja cijelog nokta od prsta što dovodi do stvaranja rana i pogoduje razvoju sekundarnih bakterijskih infekcija. Ponekad se onikomikoza može zamijeniti s kroničnom traumom nokta ili psorijazom, a do zabune obično dolazi kod ponavljajuće traume povezane uz određene tipove sporta poput košarke, nogometa, tenisa i slično. Kod onikomikoza najčešće je zahvaćen nožni palac dok je kod navedenih trauma obično zahvaćen mali prst. Uz gljivičnu infekciju prstiju može se javiti i tinea pedis kao popratna infekcija. (Witzman i Summerbell, 1995)

#### 1.3.7. TINEA VERSICOLOR

Tinea versicolor kožna je infekcija uzrokovana gljivom *Malassezia furfur*, a prepoznaje se po višestrukim ljuškastim mrljama koje bojom mogu varirati od bijele, crvene i smečkaste, a javljaju se na području abdomena, vrata i lica. Na navedenim područjima dolazi do razvoja hipopigmentacije koja je najčešće reverzibilna te prolazi kroz period od nekoliko mjeseci do godine dana od povlačenja infekcije. *Malassezia furfur* inače je bezopasna gljivica koja je

prirodni stanovnik normalne kožne barijere, a do infekcija dovodi najviše u adolescentnoj dobi kada dolazi do povećanog znojenja i sekrecije veće količine sebuma što pogoduje razvoju gljivice, te kod osoba koje su na terapiji kortikosteroidima i kao posljedicu terapije imaju imunosupresiju, kod trudnica, malnutricije i osoba koje boluju od dijabetesa. Smanjiti prevalenciju infekcije ovom gljivicom može se održavanjem redovite i odgovarajuće higijene. (Witzman i Summerbell, 1995)

#### **1.4. DIJAGNOSTIKA DERMATOFITOZA**

Kako bi rezultati dijagnostike dermatofitoza bili ispravni, potrebno je voditi računa da su prikupljeni uzorci odgovarajući po kvaliteti ali i kvantiteti. Tako bi se strugotine inficiranih noktiju, zadebljale kože ili druge vrste tkiva trebale pažljivo sakupljati u sterilnim uvjetima uz osiguran i ograničen pristup vlage kako ne bi došlo do povećanog rasta gljivica ili pojave bakterija.

Točna dijagnostika od velikog je značaja za liječenje onihomikoza i različitih vrsta tinee jer se ova stanja vrlo često mogu zamijeniti s drugim bolestima zbog sličnosti u simptomima pa je u tom slučaju terapija nedjelotvorna i liječenje traje dulje nego li to je potrebno. Zdravstvenim djelatnicima se preporuča da ne prepisuju niti izdaju oralne antifungalne lijekove prije nego li se na odgovarajućim uzorcima inficiranog tkiva ne dokaže o kojem se tipu infekcije radi kako bi se izbjegla prekomjerna i nepotrebna potrošnja lijekova. (Sahoo i Mahajan, 2016; Verrier i Monod, 2016)

##### **1.4.1. DIREKTNA MIKROSKOPSKA METODA**

Identifikacija dermatofita može se bazirati na proučavanju karakteristika stvorenih kolonija, morfološkoj analizi izolata, prisutnosti makronidija. Morfološka identifikacija dermatofita u kulturama ponekad je teška ili nesigurna jer postoje varijacije između izolata iste vrste ali i preklapajuće sličnosti među vrstama pa su iz tog razloga razvijene preciznije metode.

Direktna mikroskopska analiza jedna je od najkorištenijih metoda dijagnostike dermatofita, brza je i nije skupa, ali pomoću nje se ne mogu razlikovati vrste dermatofita već samo detektirati njihovo postojanje u uzorku. Sakupljeni uzorci tretiraju se s 10%-tnim kalijevim hidroksidom (KOH), a kao pozitivni rezultat ovog testa smatra se pojava dugih, glatkih,

valovitih i razgranatih razdvojenih filamenata hifa vidljivih pod mikroskopom. Taj se preparat zatim boja fluorescentnim bojilima (na primjer diaminostilibenom) koji se vežu za komponentu staničnog zida gljivica zvani citin te se zatim mogu mikroskopski detektirati dermatofiti u sakupljenom uzorku. KOH probe često su potrebne kako bi se sa sigurnošću dijagnosticirala tinea infekcija jer se radi o mikroskopskoj metodi najveće osjetljivosti. (Sahoo i Mahajan, 2016; Verrier i Monod, 2016)

#### 1.4.2. DERMATOSKOPIJA

Mikroskopskom analizom vlasišta zahvaćenog infekcijom tinee capitis vidljive su vrlo sitne dlake koje oblikom nalikuju na zarez, koje su blago zakrivljene, imaju uništen korijen dlake i one spiralnog oblika koje podsjećaju na oblik vadičepa. Upravo su tako opisani dermatoskopski markeri te infekcije. Također u tom su slučaju vidljive polomljene i distrofične dlake. (Sahoo i Mahajan, 2016; Verrier i Monod, 2016)

#### 1.4.3. IZOLACIJA KULTURE

Kao medij za izolaciju kulture i detekciju dermatofita koristi se Sabourad dekstrozni agar koji se sastoji od 4% peptona, 1% glukoze, agara i vode. Rast i razvoj kolonija na mediju traje sedam do četrnaest dana, a ponekad može doći do poteškoća prilikom detekcije zbog negativnih rezultata, velikih razlika u morfolologiji kulture ili pojave raznih filamentoznih gljiva koje ne spadaju u skupinu dermatofita. Osim navedenog medija, postoji i modificirani Sabourad agar kod kojeg je dodan gentamicin, kloramfenikol i cikloheksimid što ga čini selektivnijim za dermatofite pošto je kloramfenikol zaslužan za inhibiciju rasta saprofitskih gljivica. U upotrebi je također i Dermatofit test mediji koji sadrži pH indikator fenol crveno na kojem se radi samo detekcija dermatofita, bez izolacije kulture. Nakon inkubacije od pet do četrnaest dana doći će do proizvodnje povećane količine amonijevog iona pa posredno i lužnate sredine što će uzrokovati promjenu boje iz žute u jarko crvenu. (Sahoo i Mahajan, 2016; Verrier i Monod, 2016)

#### 1.4.4. METODA MIKRORAZRJEĐENJA

Kao test osjetljivosti dermatofita na različite vrste antifungalnih lijekova koristi se metoda mikrorazrjeđenja. U ovom se slučaju nakon pripreme uzorka broje mikronidije mikroskopskom metodom, a kulture uzgajaju na Sabourad agaru kako bi došlo do stvaranja konidija. Zatim se konidije odvajaju od hifa gljivica pomoću sterilne standardizirane otopine te se prebacuju u centrifugu. Takve se otopine razrijede u zadanom mediju (RPMI 1640) do željene koncentracije. U epruvete se doda odgovarajuća koncentracija lijekova (terbinabin i itrakonazol u koncentraciji 0.06-32.0 µg/ml ili flukonazol u koncentraciji 0.13-64.0 µg/ml) te se tako pripremljene probe serijskih razjeđenja inkubiraju četiri dana. Po završetku određuje se minimalna fungicidna koncentracija (MFC, *minimal fungicidal concentration*) koja se definira kao najniža koncentracija lijeka pri kojoj nema razvoja kolonija niti rasta gljivica. (Sahoo i Mahajan, 2016; Verrier i Monod, 2016)

#### 1.4.5. NOVE DIJAGNOSTIČKE METODE

##### 1.4.5.1. POLIMERAZNA LANČANA REAKCIJA (PCR)

Nedavno razvijena nova metoda detekcije dermatofita, polimerazna lančana reakcija (PCR, *polymerase chain reaction*) pokazala se kao vrlo efektivna metoda koja pokazuje rezultate kroz jedan do dva dana, pomoću koje je moguće razlikovati vrstu gljivice u uzorku. Prvi korak metode je izolacija DNA gljivice iz uzorka kože, kose ili noktiju. Uzorci su prvo mehanički usitnjeni nakon čega slijedi obrada digestijom uzoraka preko noći s proteinazom K u puferu za lizu na 55 °C, sa ili bez ditiotreitola (DTT) kao redukcijskog sredstva ili neenzimsko razbijanje uzoraka kože, kose i noktiju na sobnoj temperaturi tijekom sat vremena ili preko noći pomoću otopine za otapanje natrijevim sulfidom (Na<sub>2</sub>S). DNA se zatim ekstrahira 10-minutnom inkubacijom na 95 °C u puferu od 60 mM natrijevog bikarbonata (NaHCO<sub>3</sub>), 250 mM kalijevog klorida (KCl) i 50 mM Tris pufera (pH 9,5). Nakon dodavanja drugog pufera koji sadržava 2%-tni goveđi serumski albumin (pufer protiv inhibicije) i vrtložnog miješanja, supernatant koji sadržava DNA je spreman za PCR. Ciljni dio DNA molekule obilježava se specifičnim kratkim oligonukleotidnim sekvencama, zvanim početnice (*engl* primeri), koji su komplementarni odabranom dijelu DNA. Početnice koje se koriste su pan-dermatofitne početnice specifične za detekciju isključivo dermatofitnih vrsta,

ali postoje i oni koji su specifični za detekciju gljivica općenito. Na taj je način razvijen prvi test pomoću kojeg se s velikom točnošću može dokazati prisutnost *Trichophyton rubrum* vrste kod onihomikoza.

Identifikacija gljivica u dermatološkim uzorcima pomoću PCR-a je pouzdana metoda i daje značajno poboljšane rezultate u usporedbi s identifikacijom kultura. Moguće je identificirati infektivni agens u mnogim slučajevima kada su dobiveni negativni rezultati kulture gljivica, ali izravni mikološki pregled uzorka pokazuje elemente gljivične infekcije. (Kondori i sur., 2013; Verrier i Monod, 2016)

#### 1.4.5.2. OSTALE NOVE DIJAGNOSTIČKE METODE

Nove molekularne metode poput laserske desorpcije potpomognute matricom, ionizacija, masena spektrometrija vremena preleta (MALDI-TOF) temelje se na detekciji biokemijskih karakteristika, proizvoda proteolitičke razgradnje nativnih proteina što je rezultat aktivnosti mikoloških infekcija. Peptidni obrasci zahvaćenih uzoraka identificiraju se usporedbom s poznatim spektrima peptida iz kožnih poremećaja pohranjenih u već postojećoj bazi podataka. Ovaj postupak iznimno štedi vrijeme jer omogućuje istovremenu identifikaciju do 64 soja dermatofita, a rezultati se dobivaju već unutar 24 sata. No ovakve metode zahtijevaju skupu opremu i stručno osoblje koje zna rukovati istom. (Kondori i sur., 2013).

### 1.5. TERAPIJA DERMATOFITOZA

Obzirom na lokalitet, uzročnika i ozbiljnost infekcije, terapija infekcija dermatofitozama može varirati.

Prvi korak pristupu terapiji, nefarmakološke mjere, uključuje poticanje pacijenata na nošenje široke odjeće i/ili obuće napravljene od prirodnog pamuka ili materijala namijenjenih za upijanje vlage i znoja. Područja na ljudskom tijelu za koja postoji veća vjerojatnost za pojavom infekcije treba održavati suhim što uključuje potpuno i precizno sušenje tijela nakon tuširanja a prije oblačenja ostatka odjeće i obuće. Također od vrlo je velike važnosti naglasiti potrebu za izbjegavanjem hodanja bez obuće i da nije dozvoljeno dijeljenje odjeće, obuće, pokrivala za glavu, posteljine i kozmetičkih potrepština (škarice za nokte, rašpice, četke i češljevi za kosu i slično) s ukućanima ili drugim osobama te izbjegavati javna kupališta i bazene. (Sahoo i Mahajan, 2016)

Antifungalne lijekove možemo podijeliti prema njihovoj strukturi, pa tako imamo antibiotike poliene (amfotericin B, nistatin, natamicin) i heterocikličke spojeve (griseofulvin), imidazole (ekonazol, mikonazol, tiokonazol...), triazole (itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol...), alilamine (terbinafin, butenafin, naftifin), ehinokandine (kapsosungin, mikafungin) i drugi.

Važnija podjela antifungalne terapije je i prema načinu primjene, pa ju tako dijelimo na topikalnu i sistemsku oralnu terapiju. Topikalna terapija je najčešći prvi korak liječenja infekcija dermatofitozama, a u slučaju izostanka djelotvornosti topikalnih pripravaka prelazi se na uporabu oralne terapije. Dokazano je da topikalni lijekovi imaju bolju farmakokinetiku od njihovih sistemskih pandana. Iz tog je razloga kombinacija ove dvije vrste terapija učinkovitija u otkljanjanju simptoma i uzročnika infekcije od uporabe samo jedne od navedenih. Kod kombiniranih terapija važno je koristiti supstance različitih mehanizama djelovanja kako bi se postigla veća širina djelovanja te smanjila mogućnost širenja infekcije i otpornosti uzročnika na primijenjenu terapiju. (Ameen i sur., 2014; Ely i sur., 2014)

### 1.5.1. TOPIKALNA TERAPIJA

Topikalna terapija najučinkovitija je kod liječenja lokalizirane tinee cruris, tinee corporis i tinee pedis. Također može biti korištena kao dodatak oralnim antifungalnim lijekovima kod opsežnijih infekcija. Topikalna terapija primijenjuje se jednom do dva puta dnevno tijekom 2 do 4 tjedna, a po potrebi i do 6 tjedana. Razlika između djelotvornosti topikalnih agensa najčešće se pripisuje manje učestaloj aplikaciji i kraćem trajanju terapije. Upravo je loša adherencija pacijenata razlog čestom neuspjehu terapije. Tu su i drugi razlozi poput reinfekcija prilikom bliskih kontakata sa zaraženima, rezistencija na primijenjenu terapiju i pogrešna dijagnoza koja rezultira upotrebom neodgovarajuće terapije.

Aktivne supstance koje dolaze u formi topikalnih pripravaka (krema, losiona, otopina i gelova) jesu klotrimazol, mikonazol, ekonazol, lulikonazol, terbinafin, naftifin, butenafin, amorolfn, amfotericin B i drugi.

Određene studije pokazale su da upotreba topikalnih steroida može povećati biodostupnost topikalnih antifungalnih lijekova, ponajviše iz skupine imidazola, te mogu olakšati simptome kod ranih upalnih stadija infekcije. Međutim dugotrajna uporaba topikalnih steroidnih pripravaka može dovesti do velikih komplikacija poput lokalne atrofije tkiva i teleangiektazije (poznate kao "paukove vene"; proširene ili slomljene krvne žile koje se nalaze blizu površine



kože ili sluznice). Danas zato postoje topikalni antifungalni lijekovi s moćnim protuupalnim djelovanjem poput sertakonazola i lulikonazola, te oni predstavljaju bolji izbor od kombinacije steroida i antifungalnih lijekova.

Tinea pedis tretira se topikalnom antifungalnom kremom tijekom 4 tjedna, dok interdigitatna tinea pedis može zahtijevati samo jedan tjedan terapije. Najučinkovitijim su se pokazali azoli (klotrimazol), alilamini (terbinafin, naftifin), butenafin, ciklopiroks, tolnaftat i amorolfin.

Liječenje onihomioza često je vrlo dugotrajno, tri do šest mjeseci pa čak i do dvanaest mjeseci koliko je potrebno da novi zdrav nokat izraste, vrlo često je niske djelotvornosti uz veliku vjerojatnost za ponovnim javljanjem infekcije. Problem topikalne terapije kod liječenja Tinee unguium jest slabi prolazak kroz površinu nokta zbog njegove strukture. Međutim amorolfin 5%-tni i ciklopirox 8%-tni u formi lakova za nokte se koriste u topikalnom liječenju onihomikoze. Ove formulacije mogu se koristiti same ili u kombinaciji s oralnim antifungalnim agensima, terbinafinom i itrakonazolom, kako bi se poboljšala učinkovitost antifungalne terapije. Amorolfin i ciklopiroks su vrijedne terapijske opcije, međutim, njihova upotreba u monoterapiji treba biti ograničena. Pravilno prodiranje amorolfina i ciklopiroksa kroz ploču nokta osiguravaju transungualni sustavi za davanje lijeka. Iako amorolfin i ciklopiroks imaju različit način djelovanja, oba pokazuju široko antifungalno djelovanje. (Ameen i sur., 2014; Ely i sur., 2014)

Na našem tržištu postoje topikalni preparati naftifina u obliku kreme ili otopine (*Exoderil*), pripravci klotrimazola također u obliku krema i otopina te vaginalnim tabletama (*Canesten*), pripravci amorolfina u obliku lakova za nokte (*Fungilac*) te lak za nokte i otopina za kožu s djelatnom tvari ciklopiroks (*Oxolam*). (<https://mediately.co/hr>)

### 1.5.2. SISTEMSKA TERAPIJA

Sistemske antifungalne lijekove indicirani su za liječenje vrlo ustrajnih i teških infekcija kod pacijenata kod kojih se topikalna terapija pokazala nedjelotvornom, a trajanje terapije obično je od 4 do 8 tjedana. Najčešće propisivani lijekovi za oralnu primjenu su terbinafin i itrakonazol. Grizeofulvin i flukonazol također su djelotvorni ali oni zahtijevaju dugotrajnu terapiju.

U slučaju pojave sekundarne bakterijske infekcije potrebno je dodatno liječenje i oralnim antibioticima.

*Tinea capitis* mora biti tretirana sistemskim antifungalnim lijekovima jer topikalni pripravci ne prodiru u korijen kose i vlasište. Pokazalo se da su u ovom slučaju najučinkovitiji lijekovi terbinafin, flukonazol, itrakonazol i grizeofulvin. Međutim korištenje 1% ili 2,5%-tnih šampona sa selenij sulfidom ili pak 2%-tnog ketokonazol šampona preporuča se tijekom prva dva tjedna kako bi se smanjilo širenje infekcije. (Ameen i sur., 2014; Ely i sur., 2014) U Hrvatskoj su registrirani lijekovi flukonazol i terbinafin koji se uzimaju oralno u obliku tableta. (<https://mediately.co/hr>)

### 1.5.3. NOVI ANTIFUNGALNI LIJEKOVI

Lulikonazol, kao noviji topikalni antifungalni lijek, djeluje fungicidno na vrste roda *Trichophyton*, a djelotvoran je već pri jednoj aplikaciji dnevno tijekom jednog do dva tjedna primjene. Također u novije vrste topikalne terapije ubraja se i poseban sustav nosača gdje je glavna supstanca (lijek) nošena od strane micela, nanostrukturnih lipidnih nosača, mikroemulzija, liposoma ili pak vezikula koje olakšavaju prolaz kroz membranu i na taj način osigurava bolju bioraspodjelivost i bolji odgovor na terapiju. Primjer ovakvog pripravka je upravo amfotericin B gel gdje je lijek inkorporiran u mikroemulziju i iz tog razloga pokazuje čak 100%-tno bolje zadržavanje na mjestu infekcije.

Novije sistemske formulacije lijekova jačeg su djelovanja pa se koriste isključivo u tretiranju vrlo ozbiljnih, po život opasnih invazivnih sistemskih mikoza. Primjerice, posokonazol pokazao se vrlo djelotvornim kod pacijenata s teškom dermatofitnom infekcijom kože i noktiju. Od prirodnih načina liječenja danas se smatra da i ekstrakti ponekih kineskih biljaka pokazuju određenu djelotvornost. Jedna od takvih je makrokarpal C, aktivna sastavnica iz svježih listova biljke *Eucalyptus globulus Labill* koja pokazuje antifungalno djelovanje prema vrstama *Trichophyton mentagrophytes* i *Trichophyton rubrum*. (Sahoo i Mahajan, 2016)

## 1.6. KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA S DERMATOFITOZAMA

U posljednje vrijeme trajanje infekcija dermatofitima iznimno je dugo, gljivice su postale vrlo otporne te su infekcije često neadekvatno liječene. Jedan od razloga je upravo vrlo dugotrajna i naporna terapija kod koje se sporo vide i osjete rezultati pa pacijenti prestaju vidjeti važnosti terapije. Također zanemaruju se upute zdravstvenih radnika o čestoj promjeni odjeće i obuće, pogotovo čarapa, o nošenju otvorenije obuće i o adekvatnoj higijeni. Neuspješnost terapije

može se povezati sa širokom upotrebom krema sa steroidnim sastavnicama što može dovesti do razvoja rezistencije ili dodatnog oštećenje kožne barijere ali i s često ponavljajućim infekcijama koje je puno teže iskorijeniti.

DLQI ili “Dermatology Quality of Life index” je vrijednost po kojoj možemo promatrati i donositi zaključke na temelju kvalitete života pacijenata s određenim dermatološkim bolestima ili infekcijama. Određuje se prema upitniku gdje pacijent navodi svoje simptome, dnevne aktivnosti te kako postojeća infekcija utječe na njihov posao, međuljudske odnose, kako reagiraju na terapiju koju uzimaju i pokazuje li ona rezultate i slično. Postoje istraživanja koja ispituju utjecaj dermatofitoza na kvalitetu života koja pokazuju da je utjecaj infekcija velik, pogotovo u vidu povlačenja iz društvenog života, gubitka samopouzdanja, vrlo niskog samopoštovanja, stalnog osjećaja srama i fizičke neprivlačnosti, anksioznosti i depresije. Također je zabilježena niža razina kvalitete života kod pacijenata s infekcijama i lezijama na području prepona i na glutealnom području (*tinea cruris*) nego kod pacijenata koji su bolovali od primjerice infekcije na području stopala (*tinea pedis*) ili na nekim drugim manje osjetljivim i skrivenijim lokacijama na tijelu. Kod rezistentnih i rekurentnih dermatofitoza kvaliteta života oslabljena je ne samo prema fiziološkim aspektima eventualne boli i neugode, već i prema smanjenoj emocionalnoj i socijalnoj dobrobit što rezultirala otežanim pronalaskom partnera i sveukupnom sudjelovanju u socijalnim aktivnostima. (Narang i sur., 2019; Rajashekar i sur., 2019).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Ne postoji veliki broj studija koje ukazuju na povezanost između životnih navika, to jest načina života, i učestalosti pojave gljivičnih infekcija kod ljudi, pogotovo na razini Republike Hrvatske. Iz tog razloga provedeno je ovo istraživanje kako bi se vidjelo utječu li razni čimbenici, kao što su dob pacijenta, spol, mjesto prebivališta, razina obrazovanja, životne navike poput bavljenja sportom, posjećivanja pedikera/ manikera, sauna, bazena i wellnes centara, vrsta profesije kojom se osoba bavi, živi li pacijent sam ili u zajednici, ima li u svojem bližem okruženju bilo koju vrstu životinje, pacijentove higijenske navike, već postojeća zdravstvena stanja i detalji o terapiji koju uzimaju, na povećanu učestalost infekcija dermatofitima kod određenih skupina ljudi i koji su to točno čimbenici te kako njihov utjecaj varira ovisno o specifičnim skupinama pacijenata.

Ova analiza anketnog upitnika provedena na manjem broju pacijenta (N=151), u gradu Zagrebu i izrađena je kao pilot studija za potencijalno daljnje provođenje anketa za strukturiranje ispitanika u cijeloj Republici Hrvatskoj po županijama.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. ANKETNI UPITNIK

Kao materijal za izradu ovog diplomskog rada, proveden je anketni upitnik među pacijentima kod kojih su se pojavili simptomi koji upućuju na moguću gljivičnu infekciju. Korišten je upitnik koji sadržava specifična pitanja uključujući dob, spol, životne navike poput bavljenja sportom, posjećivanja pedikera/ manikera, sauna, bazena i wellnes centara, vrsti profesije kojom se osoba bavi, živi li pacijent sam ili u zajednici, ima li u svojem bližem okruženju bilo koju vrstu životinje, pacijentovim higijenskm navikama, već postojećim zdravstvenim stanjima i detaljima o terapiji koju uzimaju te simptomima za koje sumnjaju da su gljivične infekcije i na koji ih način tretiraju. Anketni upitnik je Prilog 1 u ovom diplomskom radu (str.58).

#### 3.2. STATISTIČKA OBRADA

Podaci ankete obrađeni su deskriptivnom metodom u programu Excel Microsoft Officea. Analize snage testa su procjenjene metodom ponovnog uzorkovanja (engl. bootstrap) ( $B=2000$ ): povezanost ispitivane skupine (kontrola/bolesnici) i varijabli od interesa je testiran logističkom regresijom. Omjer kontrolnih ispitanika i bolesnika je fiksiran na 1:3. Ispitanici su nasumično odabrani iz uzorka 22 kontrole i 132 bolesnika, za koje su podaci prikupljeni pilot studijom. Snaga testa je izračunana kao udio statistički značajnih testova ( $p < 0.05$ ) među svim testovima ponovnog uzorkovanja.

#### 3.3. PREGLED LITERATURE

Osim provedene ankete, za izradu ovog diplomskog rada pregledani su i obrađeni relevantni znanstveni članci i ostala literatura koja je izabrana prema temi, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga diplomskog rada. Ciljana pretraga provedena je na bibliografskim bazama MEDLINE/PubMed, baza podataka s cjelovitim tekstom Science Direct i na Google pretraživaču putem znanstvenih članaka. Također je korištena i baza lijekova Hrvatske agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Literaturni pregled obuhvaća razdoblje do srpnja 2022.godine te se oslanja na javnodostupne

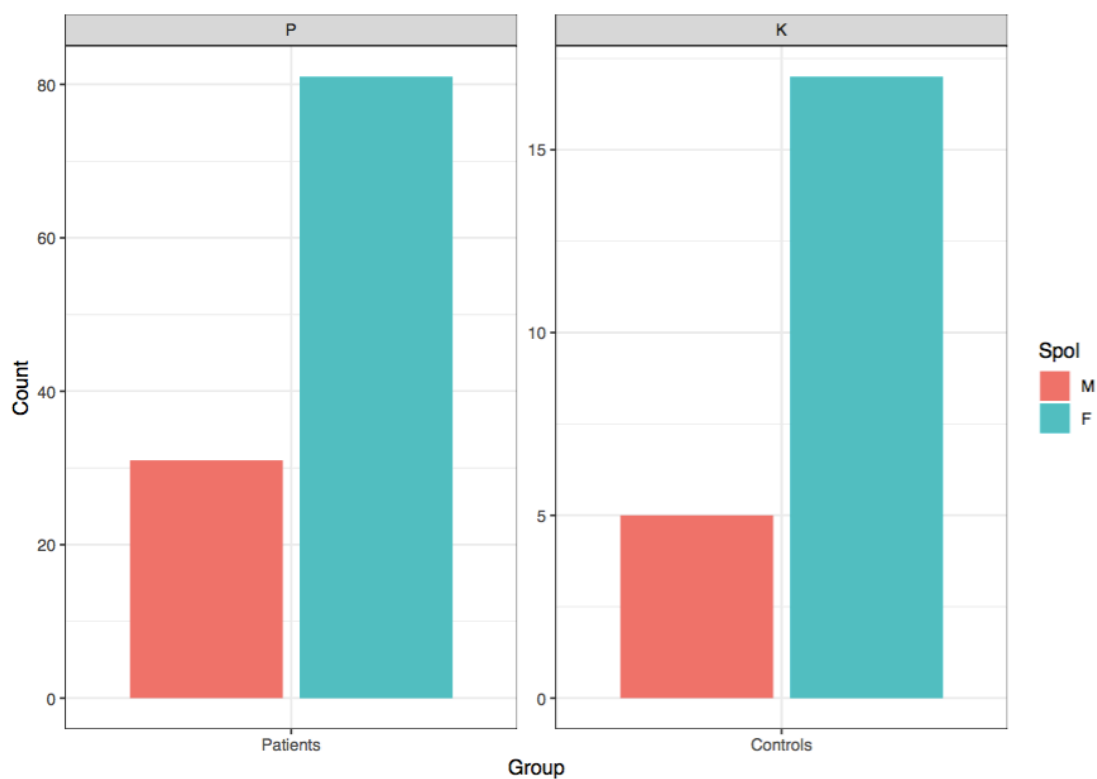
baze podataka. Relevantni članci su proučeni na analitički i kritički način te su izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavanog područja koji su sastavni dio rasprave rada.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. SOCIODEMOGRAFSKI PODATCI O PACIJENTIMA

Istraživanje je obuhvaćalo ukupno sto pedeset i jednog ispitanika od čega je bilo 129 pacijenata kod kojih su u jednom trenutku pojavili simptomi infekcije dermatofitima i 22 kontrole.

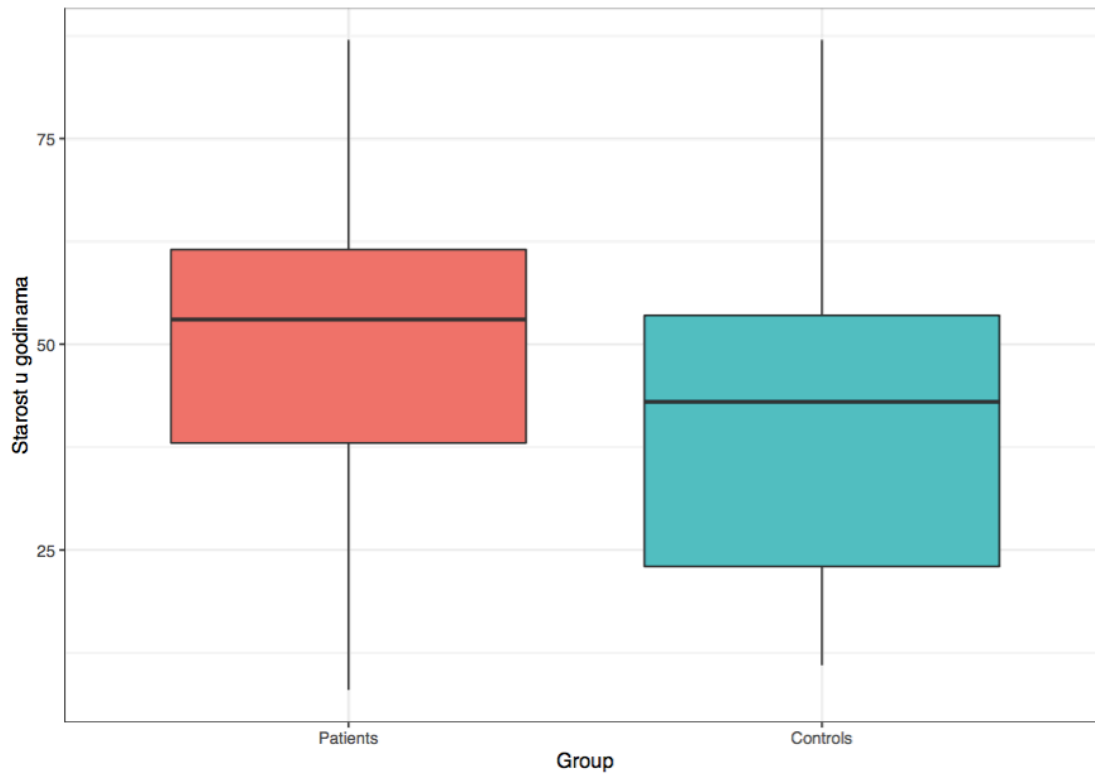
Od ukupnog broja pacijenata, 95 (73,64%) je bilo žena i 34 (26,36%) muškaraca. Od 22 kontrole bilo je 17 ženskih osoba (77,27%), a 5 muških osoba (22,73%).



Slika 1. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema spolu

Prosječna dob pacijenata kreće se između 37 i 63 godine, dok se u kontrolnoj skupini prosječna dob kreće između 24 i 55 godine.

Starijoj životnoj dobi (više od 65 godina) pripada 17 pacijenata (13,18%), dok je 112 pacijenata (86,82%) mlađe od 65 godina.

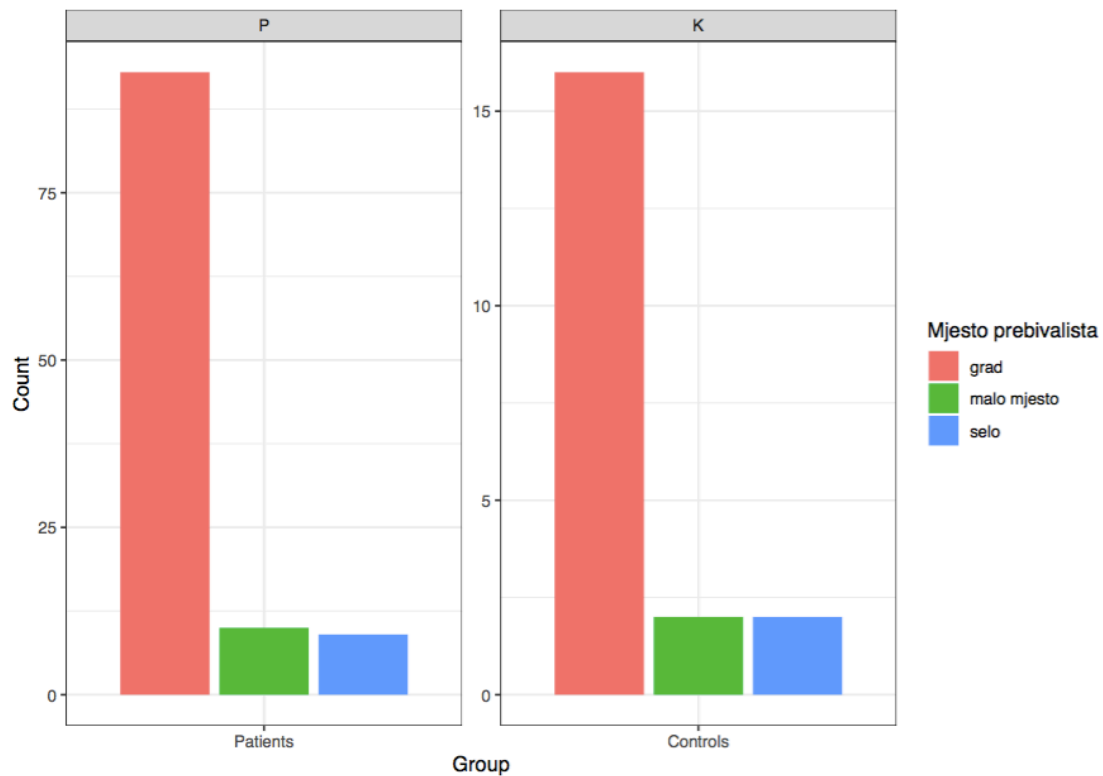


Slika 2. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema starosti u godinama



Od ukupnog broja pacijenata, 106 ih živi u gradu (82,81%), 12 ih živi u malom mjestu (9,38%), a u selu živi 10 osoba (7,81%).

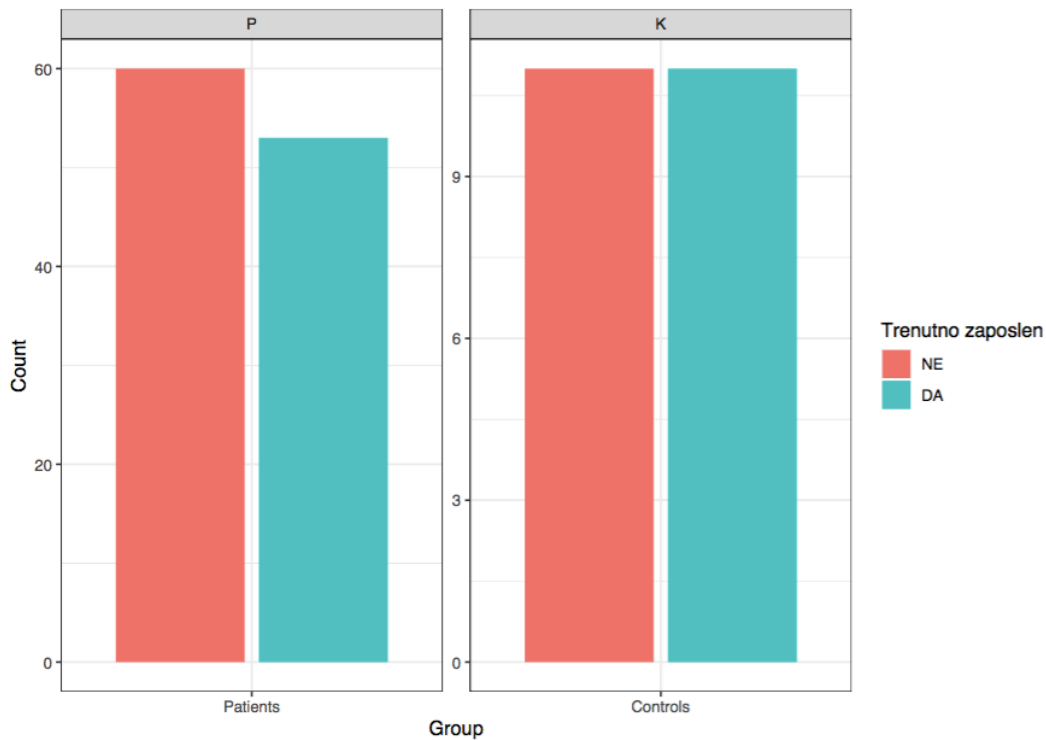
U kontrolnoj skupini je mjesto prebivališta grad za 16 ispitanika (80%), malo mjesto za 2 (10%), a selo za 2 osobe (10%).



Slika 3. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema mjestu prebivališta

Od ukupnog broja pacijenata njih je 58 (47,15%) trenutno zaposleno, dok ih je 65 (52,85%) trenutno bez posla (većinom umirovljenici).

U kontrolnoj skupini 11 ispitanika je zaposleno (50%), dok je 11 trenutno bez stalnog zaposlenja (50%).

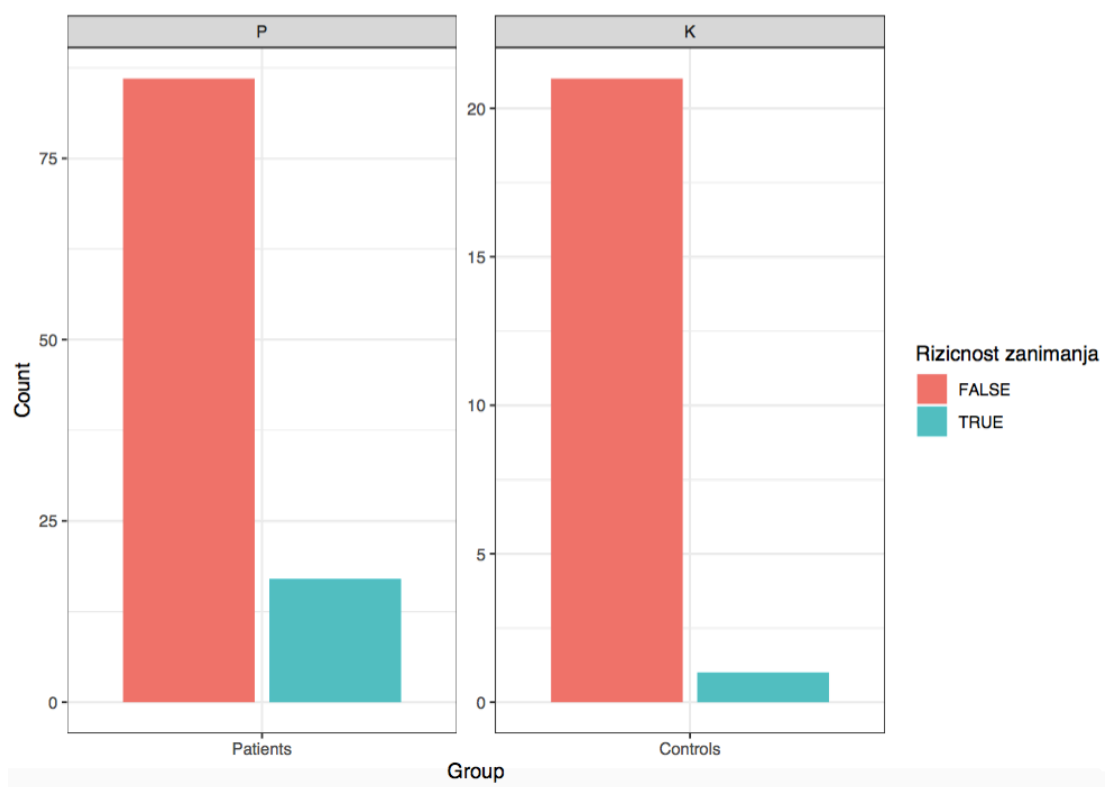


Slika 4. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema trenutnoj zaposlenosti

Prema zanimanjima kojima se pacijenti bave procijenila sam rizik pojave gljivičnih infekcija i na taj ih način podijelila, pa tako od ukupno 114 osoba koji su odgovorili na pitanje kojim se zanimanjem bave, rizičnim se zanimanjem bavi 21 (18,42%), a nerizičnim 93 pacijenta (81,58%).

U kontrolnoj skupini jedna je osoba bila rizičnog zanimanja (4,55%), dok se ostalih 21 (95,45%) bavi nerizičnim zanimanjima.

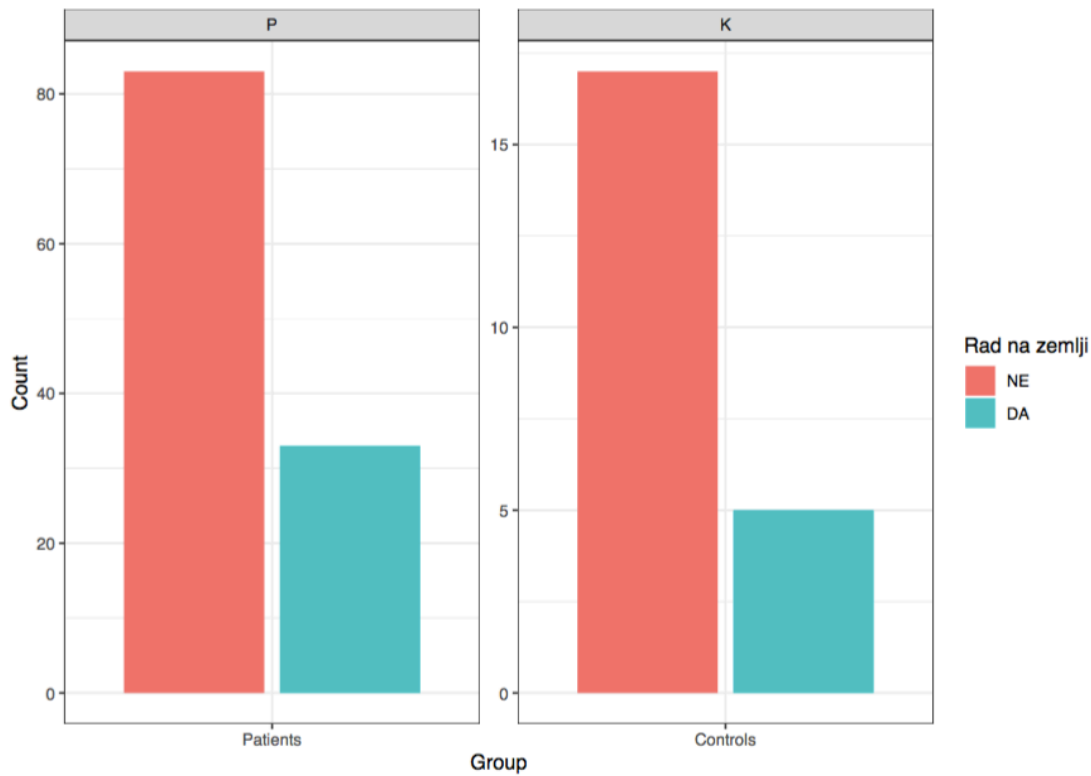
Rizičnim zanimanjima smatrala sam primjerice posao zdravstvenog tehničara, medicinske sestre, liječnika, molekularnog biologa, kemijskog laboranta, stomatološkog tehničara, veterinara, spremačice i slično.



Slika 5. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema rizičnosti zanimanja

Od ukupnog broja pacijenata, njih 36 (27,9%) radi na zemlji, dok ih 93 (72,1%) nema svakodnevni kontakt s radom na zemlji.

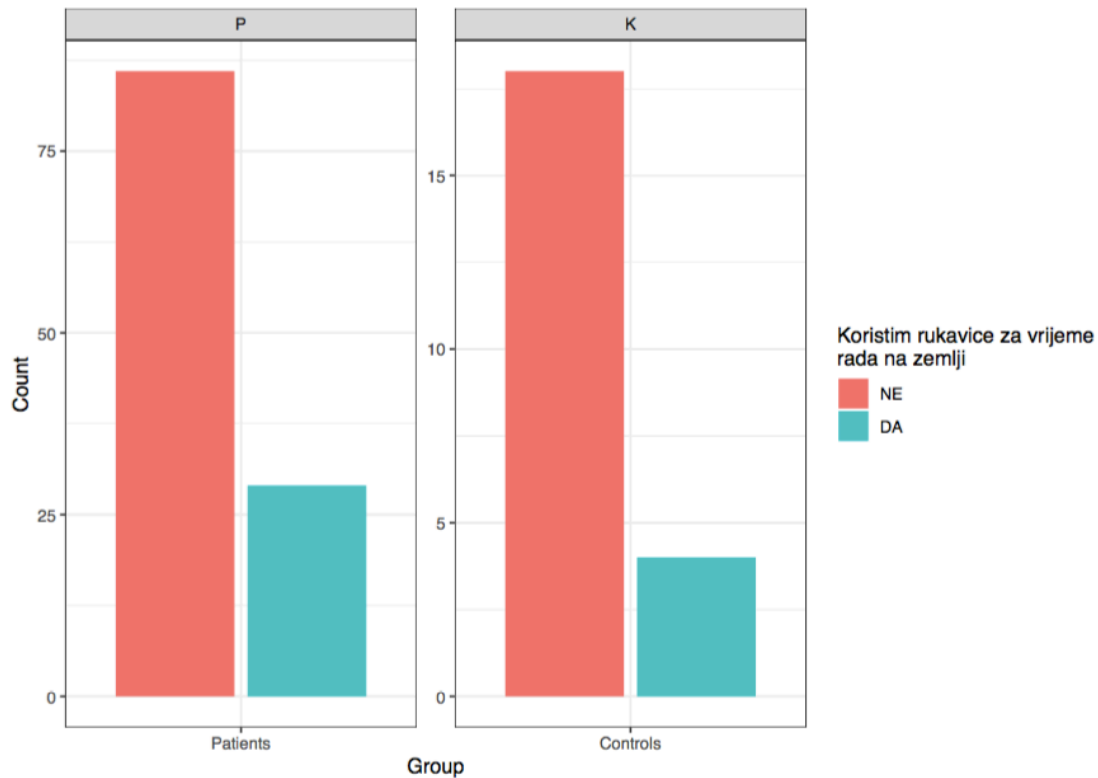
U kontrolnoj skupini 5 se osoba (22,73%) izrazilo da se skoro svakodnevno bave određenim radom na zemlji, dok 17 (77,27%) ne rade na ili sa zemljom.



Slika 6. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome rade li na zemlji ili ne

Na pitanje koriste li rukavice za vrijeme rada na zemlji, 32 pacijenta (24,81%) odgovorilo je da koristi, dok je 97 pacijenata (75,19%) odgovorilo s negativnim odgovorom.

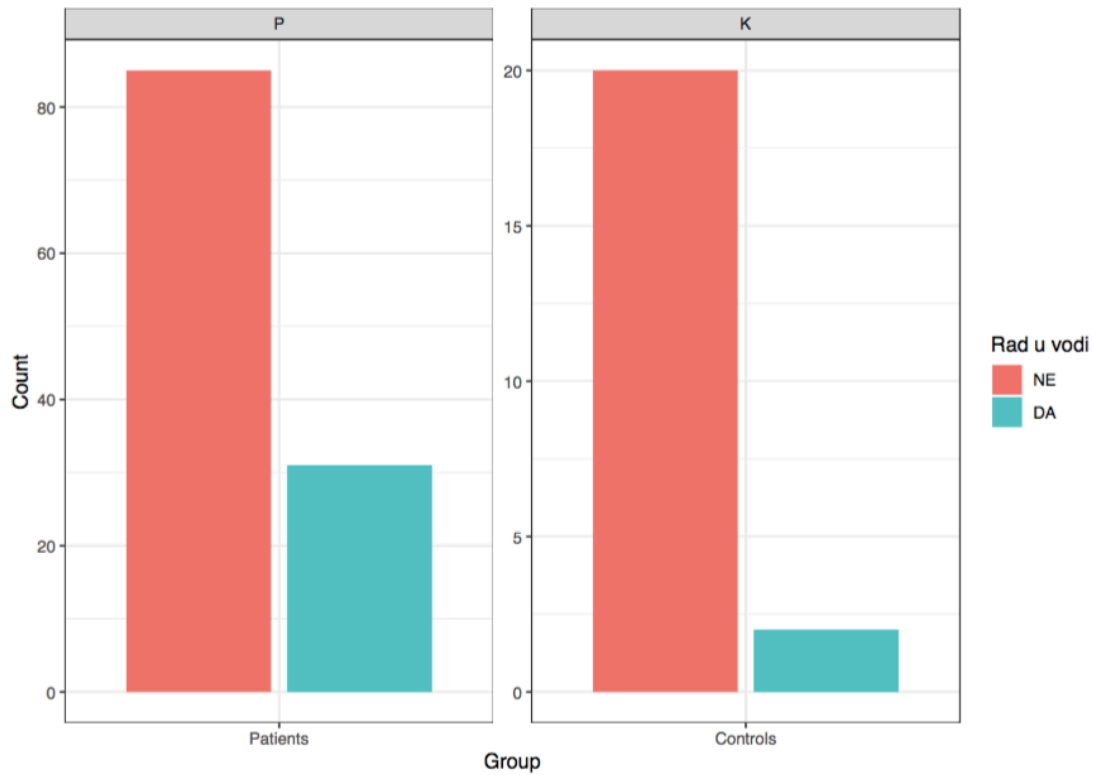
U kontrolnoj skupini samo 4 osobe (18,18%) koriste rukavice, a ostalih 18 (81,82%) ne koristi.



Slika 7. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome koriste li rukavice za vrijeme rada na zemlji

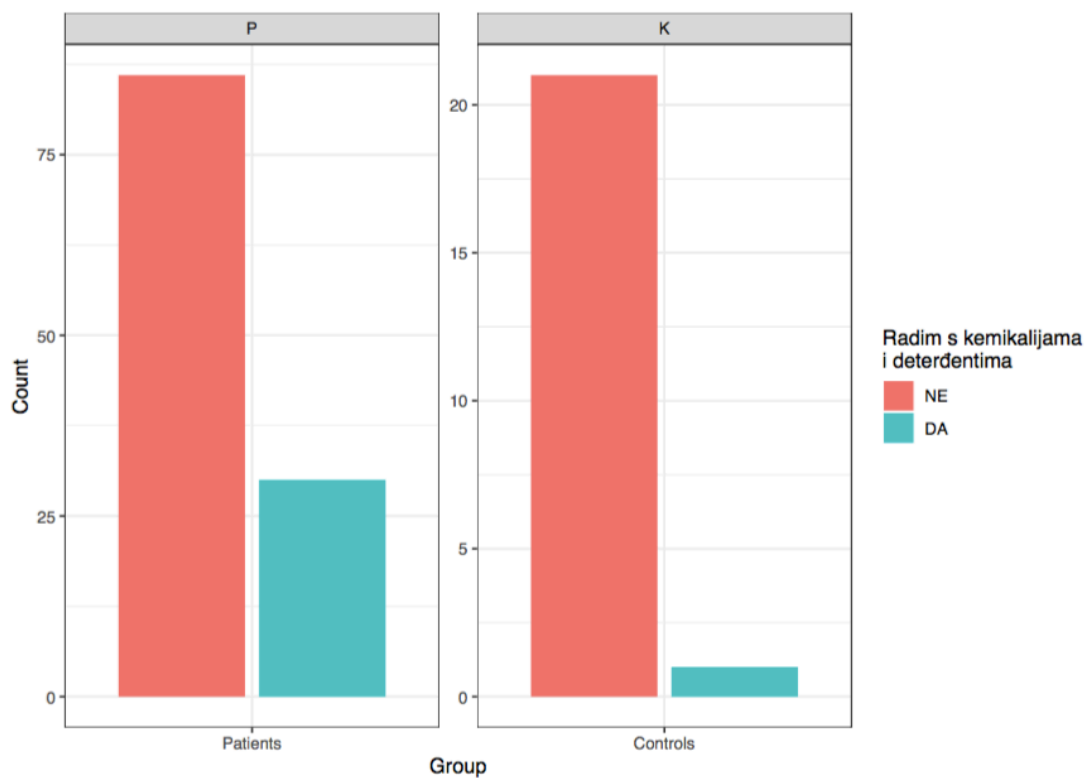
Da svakodnevno rade određene poslove u ili sa vodom, bilo kućanske ili profesionalne, potvrdilo je 37 pacijenata (28,68%), a njih 92 (71,32%) reklo je da ne rade u ili s vodi.

U kontrolnoj skupini 2 osobe (9,1%) odgovorile su da rade u vodi a njih 20 (90,9%) ne radi.



Slika 8. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome rade li u vodi ili ne

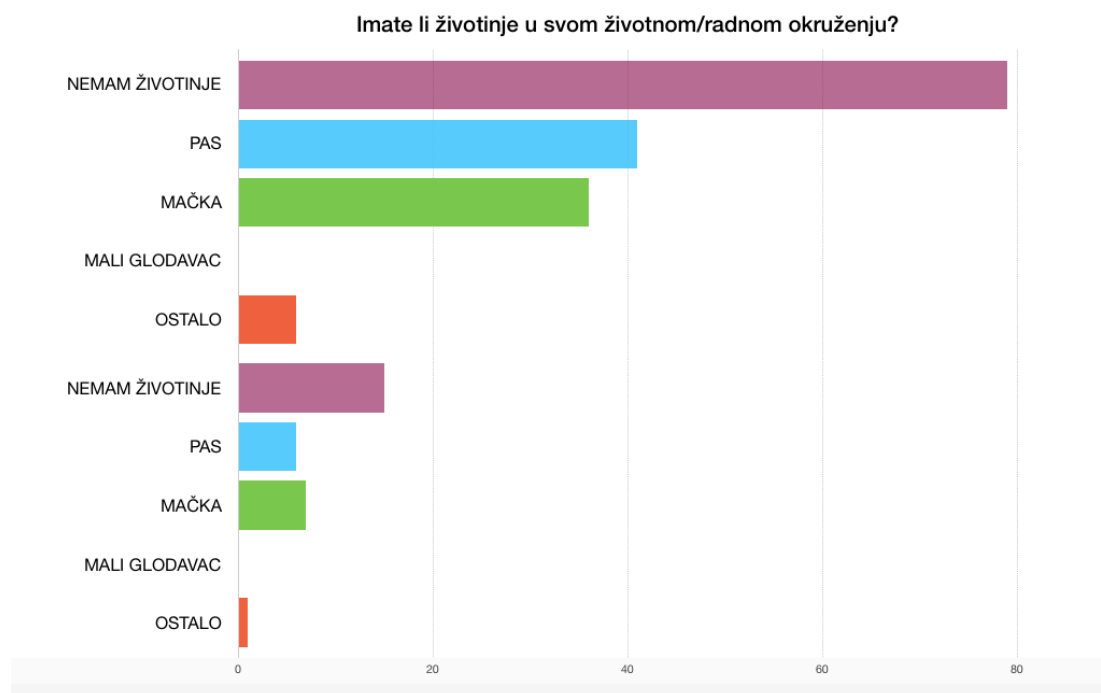
S kemikalijama i deterđentima svakodnevno se susreće 35 pacijenata (27,13%), dok 94 (72,87%) preostala pacijenta nemaju svakodnevni kontakt s kemikalijama i deterđentima. Samo je jedna osoba (4,55%) od skupine kontrola potvrdila da radi s kemikalijama i deterđentima, a njih 21 (95,45%) ne radi.



Slika 9. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome rade li s kemikalijama i deterđentima

Najveći broj pacijenata, njih 79 (49,69%), u svom životnom/radnom okruženju nema nikakvu životinju, njih 41 (25,79%) ima psa, 36 (22,64%) ih ima mačku, niti jedan nema malog glodavca, a 3 (1,89%) su se pacijenta izjasnila da imaju drugi tip životinje od navedenih.

U kontrolnoj skupini najviše osoba nema životinje u svom okruženju, njih 15 (51,72%), 6 osoba (20,69%) ih ima psa, 7 osoba ima (24,14%) mačku, nitko malog glodavca i samo jedna osoba (3,45%) ima drugi tip životinje.

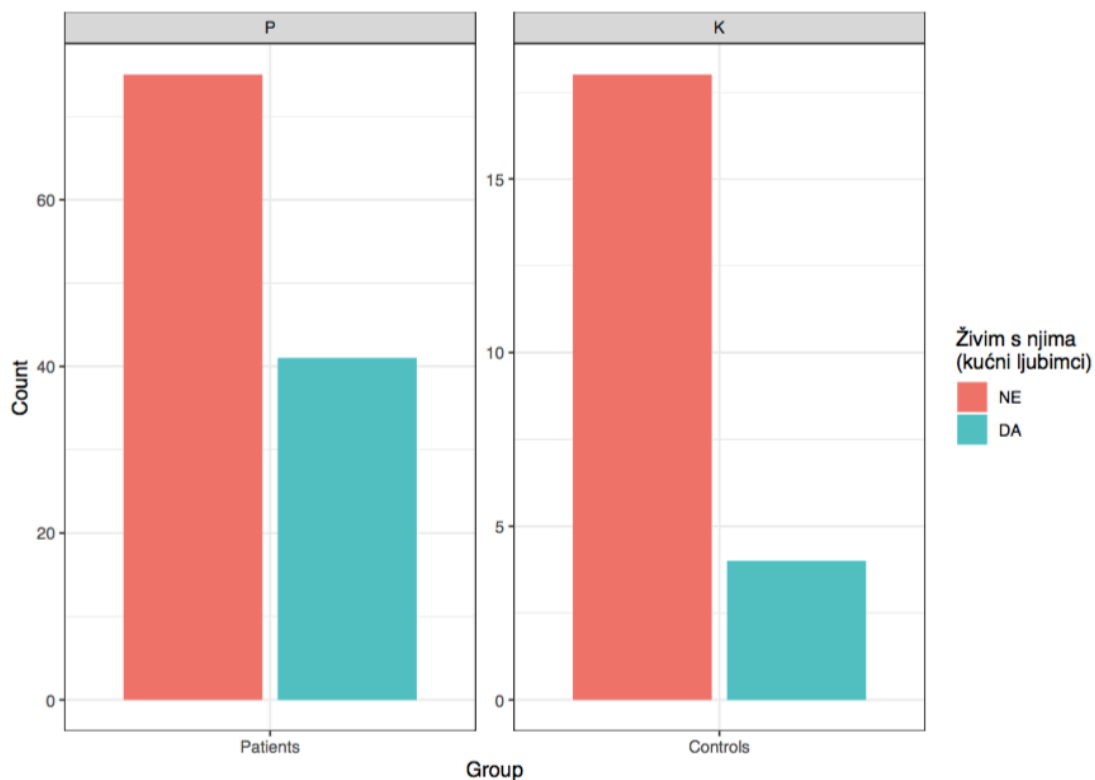


Slika 10. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome koju vrstu životinje imaju u svom životnom/radnom okruženju



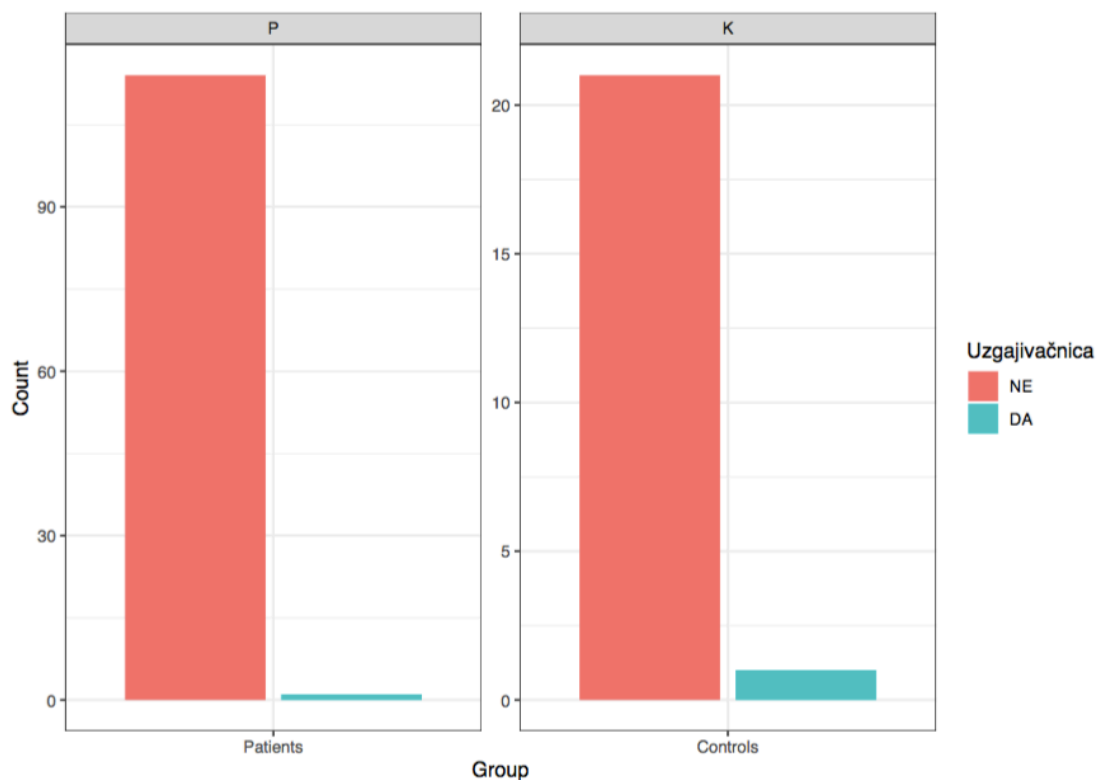
Na pitanje žive li s životinjom, tj imaju li kućnog ljubimca, 86 (66,67%) pacijenata reklo je da nema kućnog ljubimca dok njih 43 ima (33,34%).

U kontrolnoj skupini 18 (81,82%) osoba ne živi s životinjom, a njih 4 živi (18,18%).



Slika 11. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome žive li s životinjom

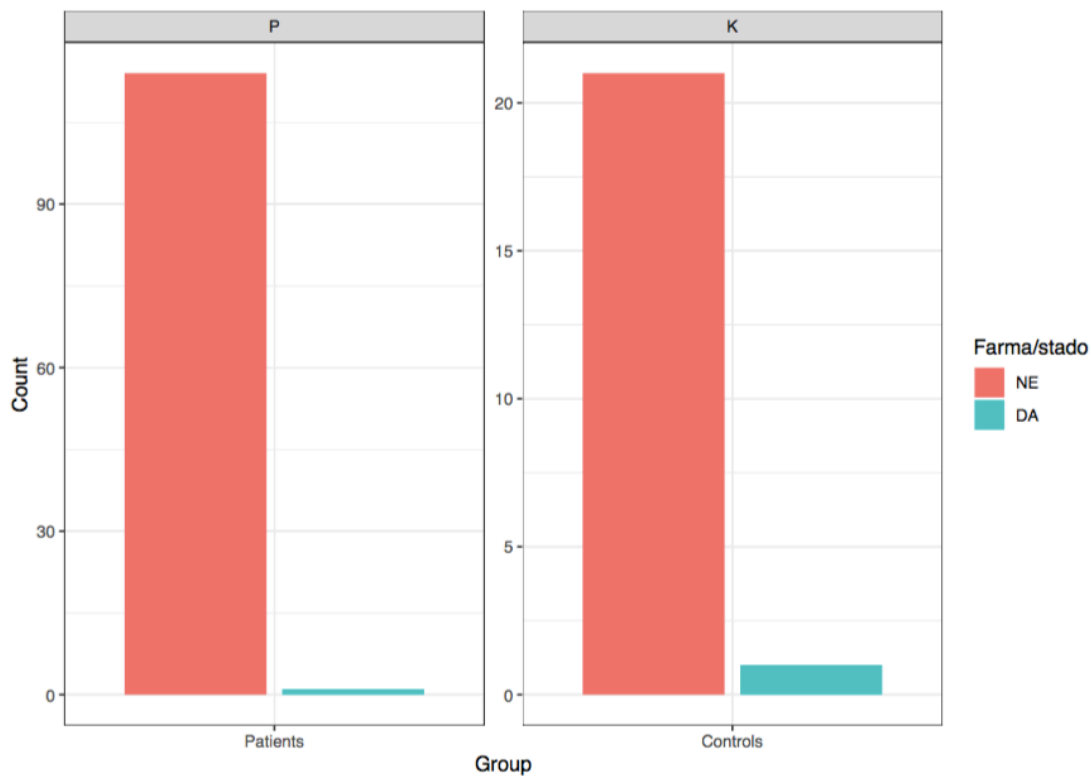
Na pitanje bave li se uzgojem životinja samo je jedan pacijent (0,78%) odgovorio s pozitivnim odgovorom, dok je preostalih 128 (99,22%) odgovorilo negativnim odgovorom. Također, samo je jedna osoba (4,55%) iz skupine kontrola odgovorila da se bavi uzgojem životinja, a 21 preostala osoba (95,45%) nema uzgajivačnicu.



Slika 12. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome imaju li uzgajivačnicu ili ne

Farmu ili stado ima samo jedan pacijent (0,78%), a njih 128 (99,22%) izrazilo je da nema niti farmu niti stado.

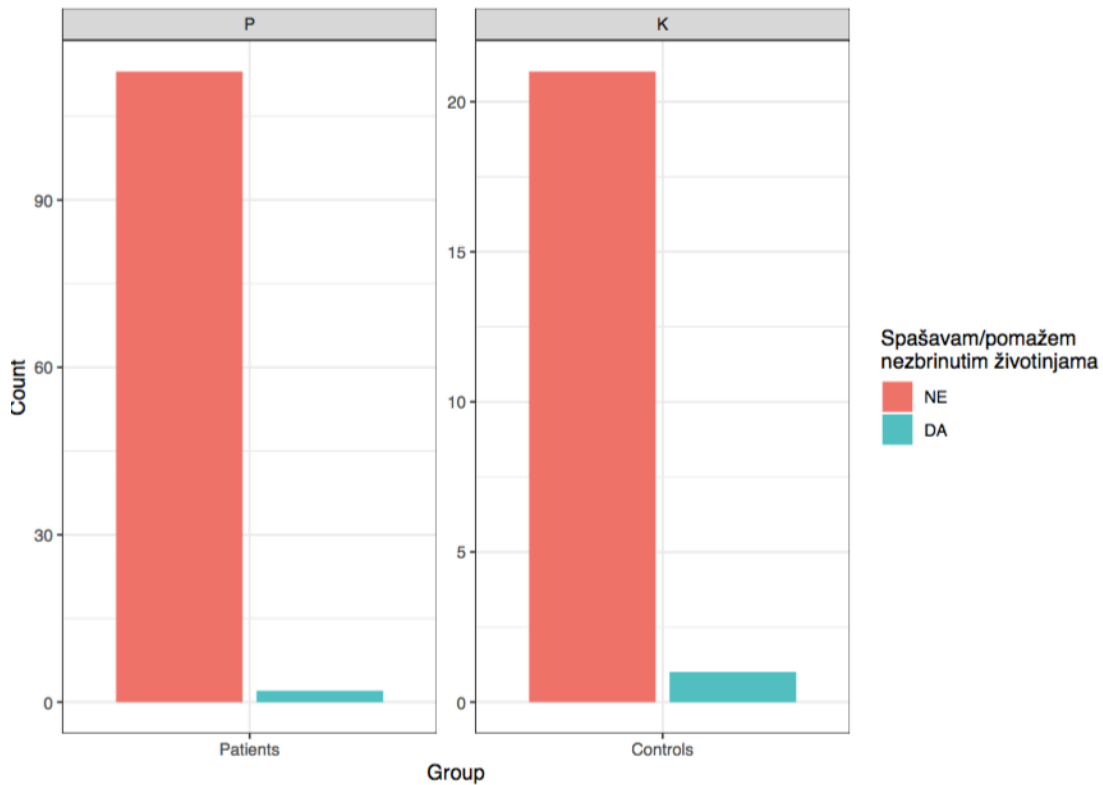
U kontrolnoj skupini također je samo jedan ispitanik (4,55%) odgovorio potvrdno na postavljeno pitanje, a njih 21 (95,45%) izjasnilo se da nemaju niti farmu niti stado.



Slika 13. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome imaju li farmu/stado

Samo dvoje osobe (1,55%) iz skupine pacijenata izjasnilo se da povremeno spašavaju i/ili pomažu nezbrinutim životinjama, dok njih 127 (98,45%) nemaju tu naviku.

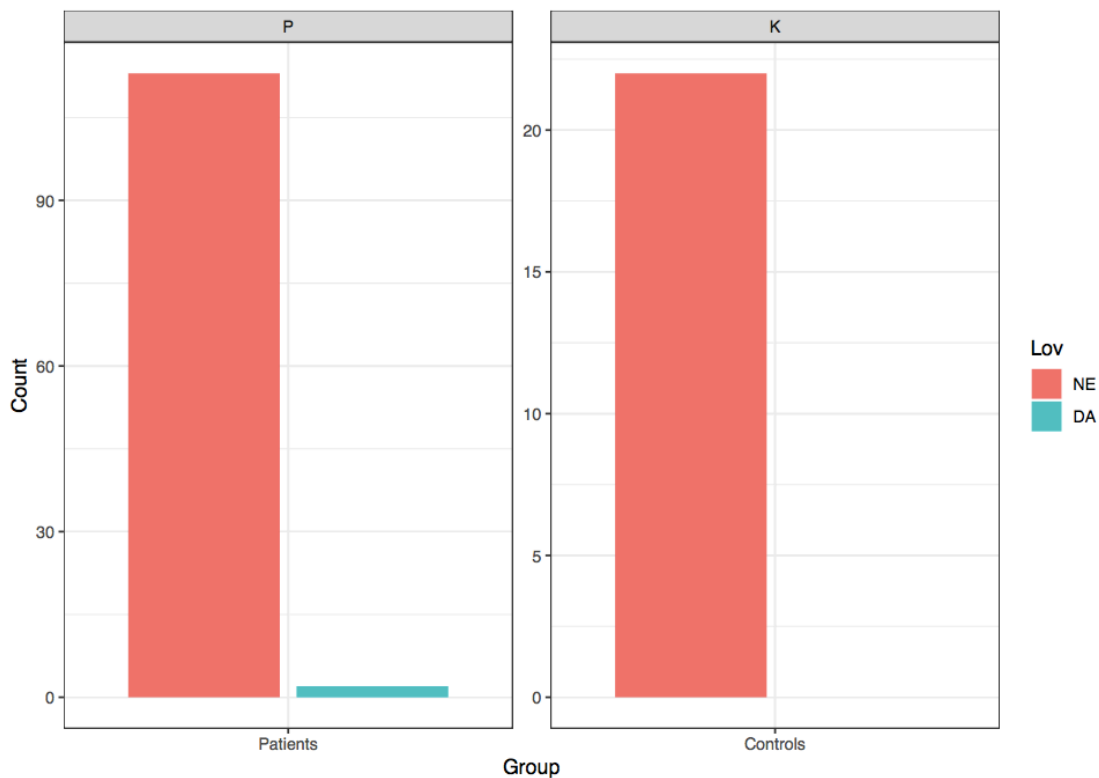
Jedan je osoba (4,55%) iz skupine kontrola potvrdila da ponekad spašava i/ili pomaže nezbrinutim životinjama, a preostalih 21 (95,45%) to ne čine.



Slika 14. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome spašavaju li/pomažu nezbrinutim životinjama

Od ukupnog broja pacijenata samo su se dvije osobe (1,55%) izrazile da se bave lovom, a ostalih 127 pacijenata (98,45%) se ne bavi lovom.

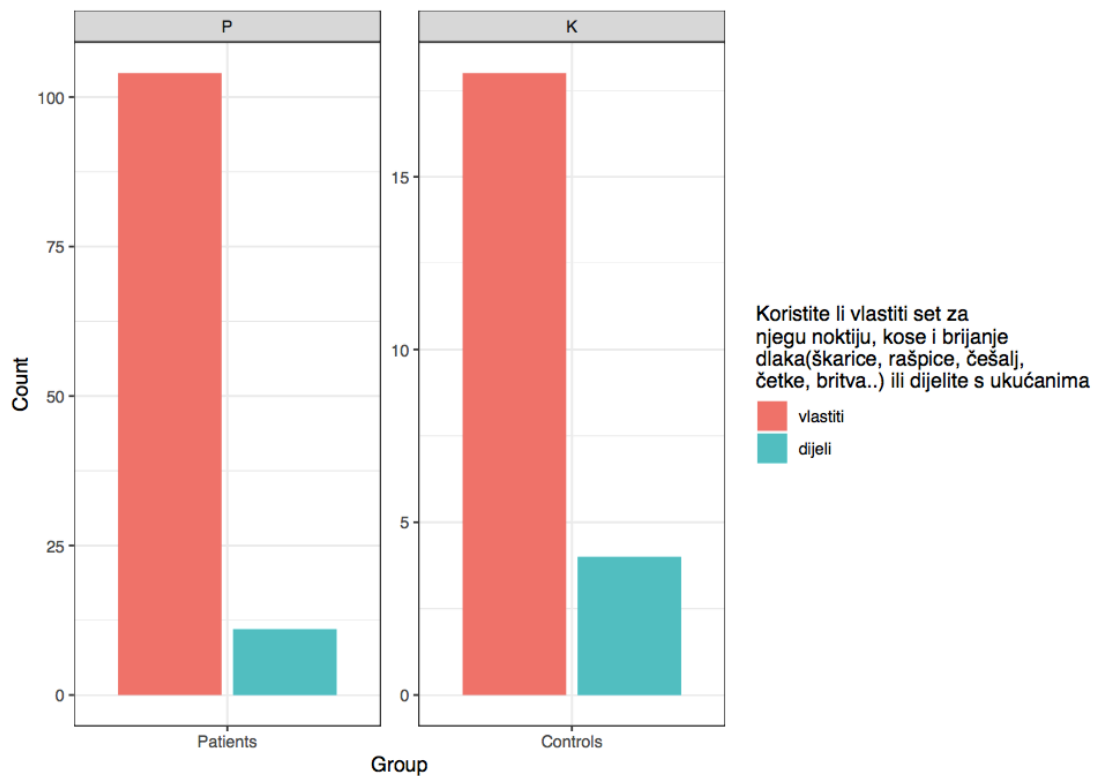
Kod kontrola niti jedna osoba nije odgovorila da se bavi lovom (100%).



Slika 15. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome bave li se lovom

Na pitanje koriste li vlastiti set za njegu noktiju, kose i brijanje dlaka (škarice, rašpice, češalj, četke, britvice...) ili ih dijele s ukućanima, 115 pacijenata (89,15%) reklo je da posjeduju vlastiti set, a njih 14 (10,85%) dijeli set s ukućanima.

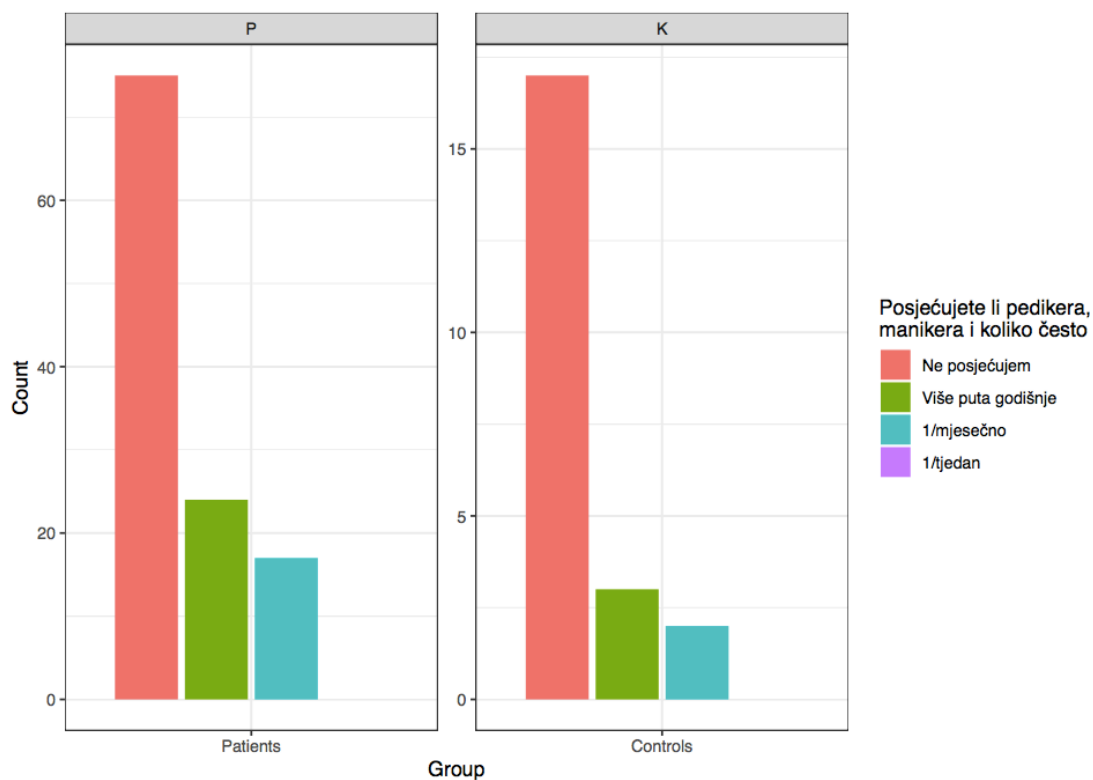
U kontrolnoj skupini 18 osoba (81,82%) posjeduje vlastiti set za njegu noktiju, kose i brijanje dlaka (škarice, rašpice, češalj, četke, britvu...), a njih 4 (18,18%) dijeli set s preostalim članovima obitelji.



Slika 16. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome koriste li vlastiti set za njegu noktiju, kose i brijanje dlaka (škarice, rašpice, češalj, četke, britva...) ili dijele s ukućanima

Na pitanje posjećuju li pedikera/manikera i koliko često, 81 (62,79%) osoba izrazilo je da uopće ne posjećuje pedikera/manikera, njih 25 (19,38%) posjećuje navedene više puta godišnje, 23 (17,83%) posjećuje pedikera/manikera jednom mjesečno, a nitko nije pozitivno odgovorio da posjećuje pedikera/manikera jednom tjedno.

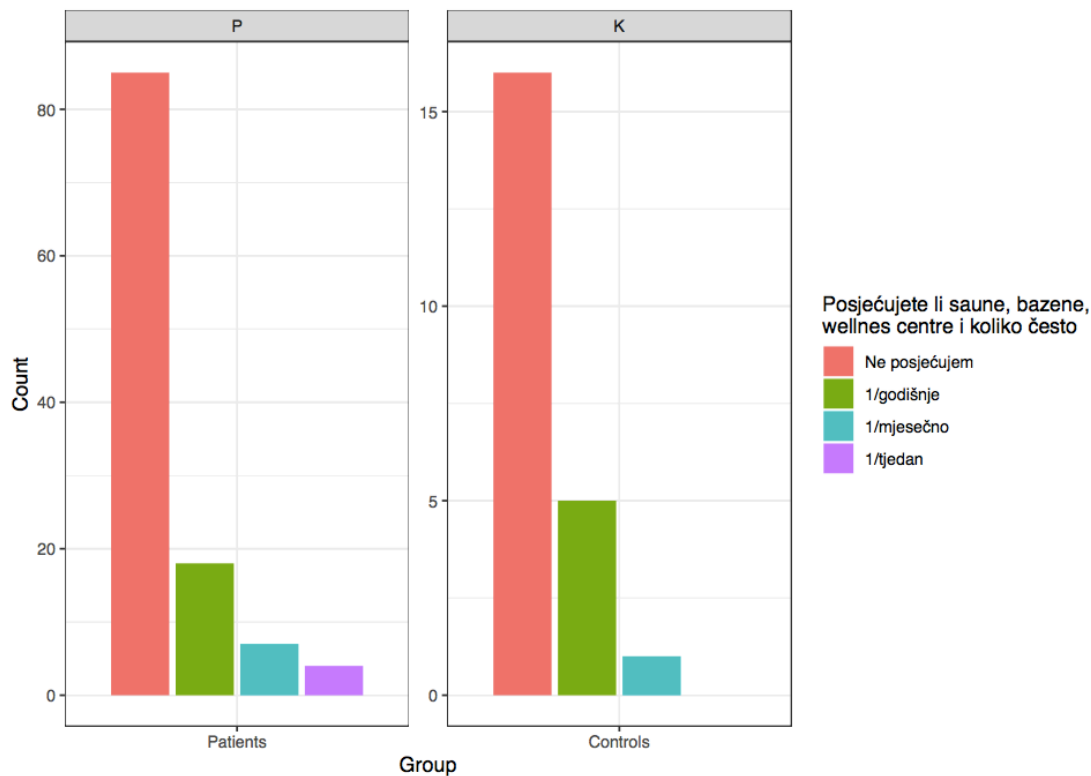
U kontrolnoj skupini 17 (77,27%) osoba uopće ne posjećuje pedikera/manikera, njih 3 (13,64%) ih posjećuje više puta godišnje, samo 2 osobe (9,09%) posjećuju jednom mjesečno i niti jedna osoba ne posjećuje pedikera/manikera jednom tjedno.



Slika 17. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome posjećuju li pedikera, manikera i koliko često

Na pitanje posjećuju li saune, bazene, wellness centre i koliko često, 96 osoba (74,42%) izrazilo je da ne posjećuju saune, bazene, wellness centre, njih 21 (16,28%) posjećuje navedene jednom godišnje, 7 (5,43%) posjećuje saune, bazene, wellness centre jednom mjesečno, a njih 5 (3,88%) je odgovorilo da saune, bazene, wellness centre posjećuje jednom tjedno.

U kontrolnoj skupini 16 osoba (72,73%) uopće ne posjećuje saune, bazene, wellness centre, njih 5 (22,73%) ih posjećuje jednom u godinu dana, samo 1 osoba (4,55%) posjećuje jednom mjesečno i niti jedna osoba ne posjećuje saune, bazene, wellness centre jednom tjedno.

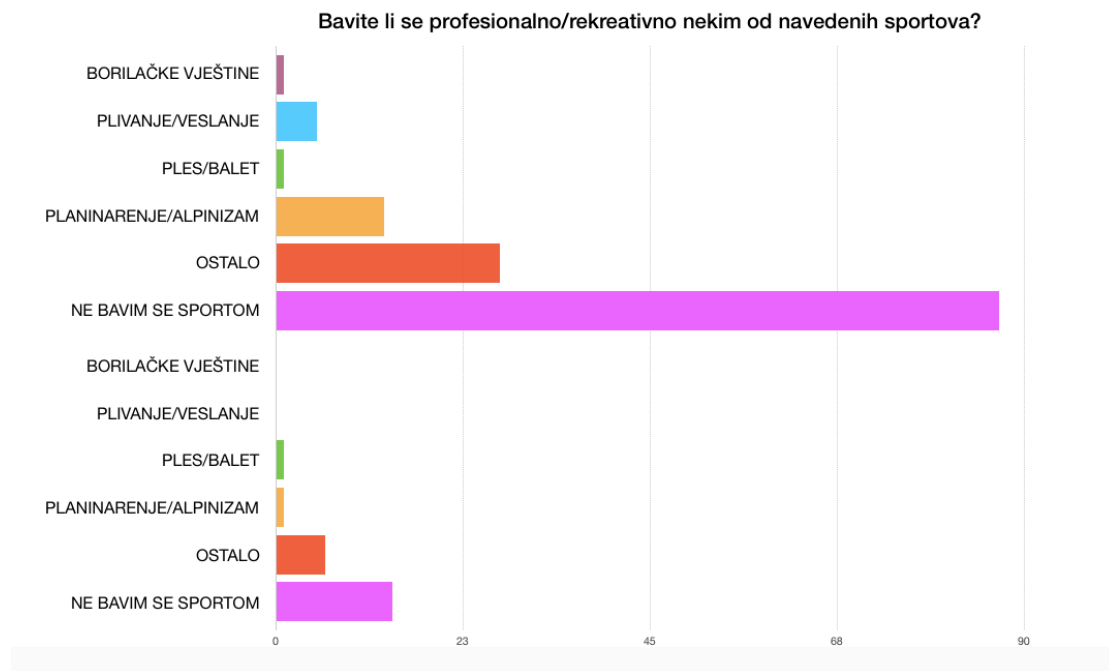


Slika 18. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome posjećuju li saune, bazene, wellness centre i koliko često



Od ukupnog broja pacijenata ispitanih ovom anketom, nikakvim sportom se niti profesionalno niti rekreativno ne bavi 87 osoba (64,93%), boričkim vještinama bavi se samo jedan pacijent (0,75%), plivanjem i/ili veslanjem bavi se 5 osoba (3,76%), samo jedna osoba (0,75%) navela je da se bavi plesom/baletom, a čak 13 osoba (9,7%) bavi se planinarenjem i/ili alpinizmom. 27 pacijenata (20,15%) navelo je da se bavi sportskom aktivnošću koja nije bila na popisu, a sportovi za koje su tu naveli jesu nogomet, biciklizam, hodanje, pilates, tenis, treniranje u teretani ili samostalno u svojim domovima, gimnastika, košarka, crossfit i slično.

U kontrolnoj skupini 14 ispitanika (63,64%) se ne bavi sportom niti profesionalno niti rekreativno, 1 osoba (4,55%) bavi se plesom, jedna planinarenjem i alpinizmom (4,55%), a preostalih 6 osoba (27,27%) navelo je da se bave drugom vrstom sporta.

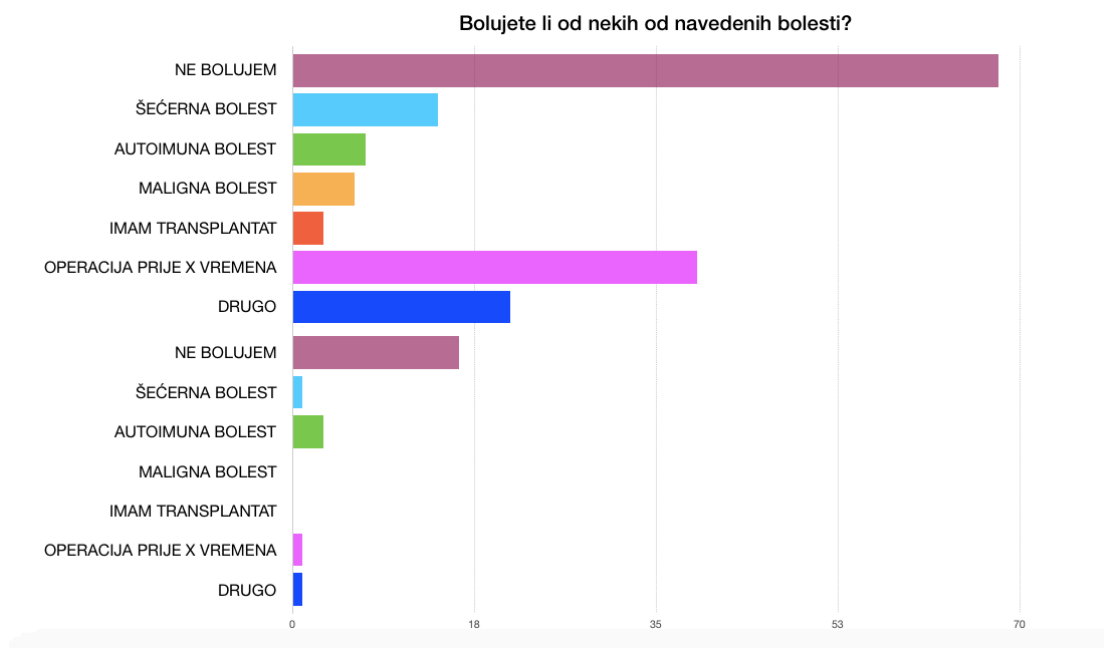


Slika 19. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome bave li se profesionalno/rekreativno nekim od navedenih sportova

## 4.2. KLINIČKI PODATCI O PACIJENTIMA

Na pitanje boluju li od neke od navedenih bolesti, 68 pacijenata (43,04%) izrazilo je da ne boluje od nikakve bolesti, njih 14 (8,86%) ima dijagnosticiranu šećernu bolest, 7 (4,43%) ih ima određenu vrstu autoimune bolesti, malignu bolest ima 6 pacijenata (3,80%), a transplantirani organ imaju 3 osobe (1,90%). 39 osoba (24,68%) navelo je da je pogledlo operativnom zahvatu, pri čemu su naveli vremenske periode obavljenih zahvata u periodu između prije više godina do prije nekoliko mjeseci. Preostali 21 pacijent (13,29%) naveo je da boluju od vrste bolesti koja se nije našla na navedenom popisu, a izrazili su da se radi o specifičnim alergijama, astmi, hipo i hipertireozi, povišenom krvnom tlaku, Parkinsonovoj bolesti, anemiji i slično.

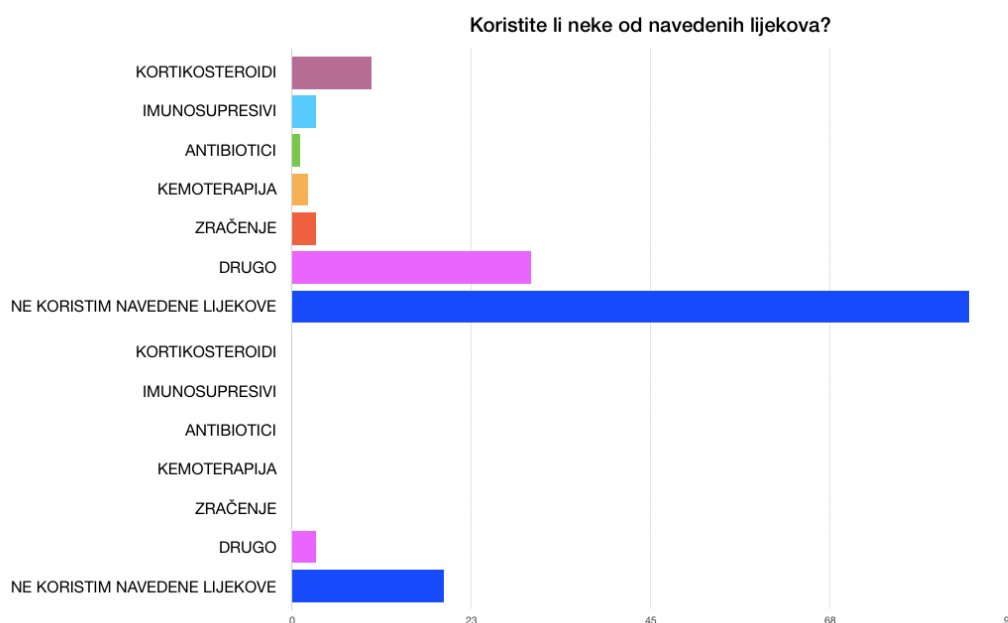
U kontrolnoj skupini 16 osoba (72,73%) ne boluje od niti jedne od navedene bolesti, samo jedna osoba (4,55%) boluje od šećerne bolesti, a 3 (13,64%) ispitanika imaju svojevrsnu autoimunu bolest. Operaciju je imao samo jedan ispitanik (4,55%), a jedna je osoba (4,55%) navela da ima tip bolesti koji se nije nalazio na popisu.



Slika 20. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome boluju li od nekih od navedenih bolesti

Od ukupnog broja ispitanih pacijenata, 10 osoba (7,46%) navelo je da redovito kao terapiju koriste kortikosteroidne lijekove, 3 osobe (2,24%) su navele da su na terapiji imunosupresivima, u trenutku provođenja ankete antibiotike je uzimala samo jedna osoba (0,75%) dok su 2 osobe (1,49%) bile trenutno na kemoterapiji i 3 osobe (2,24%) na terapiji zračenjem. 30 je ispitanika (22,39%) izrazilo da koriste terapiju koja se ne nalazi na dolje navedenom popisu, primjerice lijekovi za štitnjaču, terapija za simptome alergije, terapija za povišeni krvni tlak, terapija za šećernu bolest (inzulin), vaginalne oblike terapije, lijekove za depresiju i antipsihotike, terapiju za liječenje povećanog izlučivanja želučane kiseline (inhibitori protonске pumpe), hormonalna terapija te lijekovi protiv bolova. Njih 85 (63,43%) navelo je da ne koriste nikakve od navedenih lijekova.

U kontrolnoj skupini samo je 3 ispitanika (13,64%) navelo da koriste terapiju ali koja nije navedena na popisu, a njih preostalih 19 (86,36%) ne koriste nikakvu terapiju.

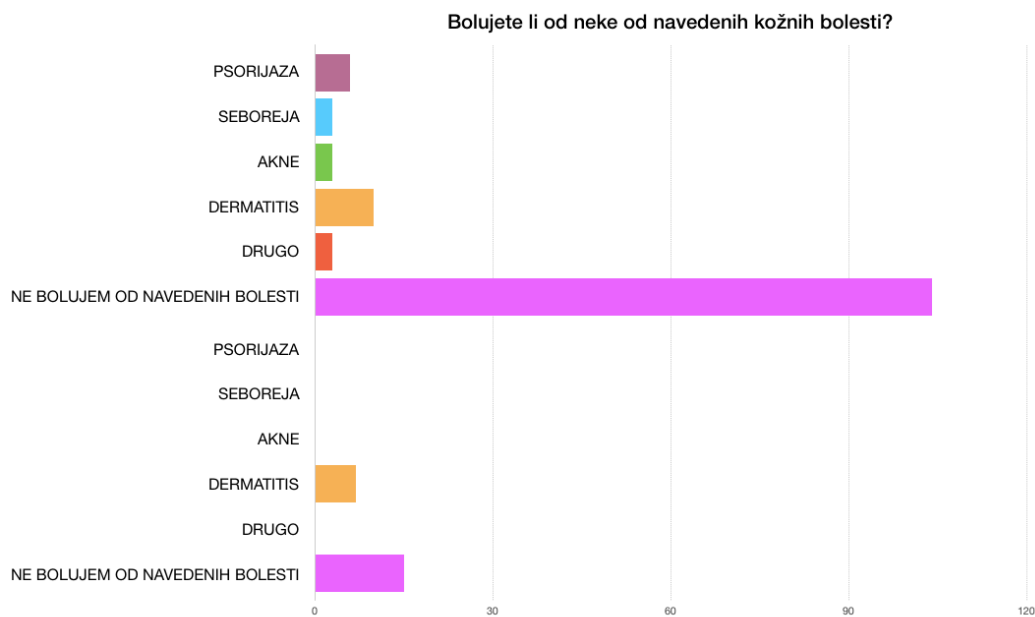


Slika 21. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome koriste li neke lijekove

Na pitanje boluju li od nekih od navedenih kožnih bolesti, 6 je pacijenata (4,65%) odgovorilo da boluje od psorijaze, njih 3 (2,33%) boluje od seboreje, akne imaju 3 pacijenta (2,33%) a 10 je osoba (7,75%) odgovorilo da boluje od dermatitisa. Samo su 3 pacijenta (2,33%) navela drugi tip kožne bolesti od kojeg boluju a koji se ne nalazi na dolje navedenom popisu, a njih 104 (80,62%) ne boluje od niti jedne vrste kožne bolesti.

Kao trenutno korištenu terapiju za navedene kožne bolesti od kojih boluju većinom su naveli preparate (kreme) propisane od strane dermatologa, kortikosteroidne kreme (Triderm, Belogent, Belosalic, Elocom), specifičnu kozmetiku za atopičnu kožu, šampone (Oronazol, za alopeciju) te topikalne pripravke za liječenje gljivičnih infekcija (terbinafin-Atere krema, klotrimazol-Plymicol krema).

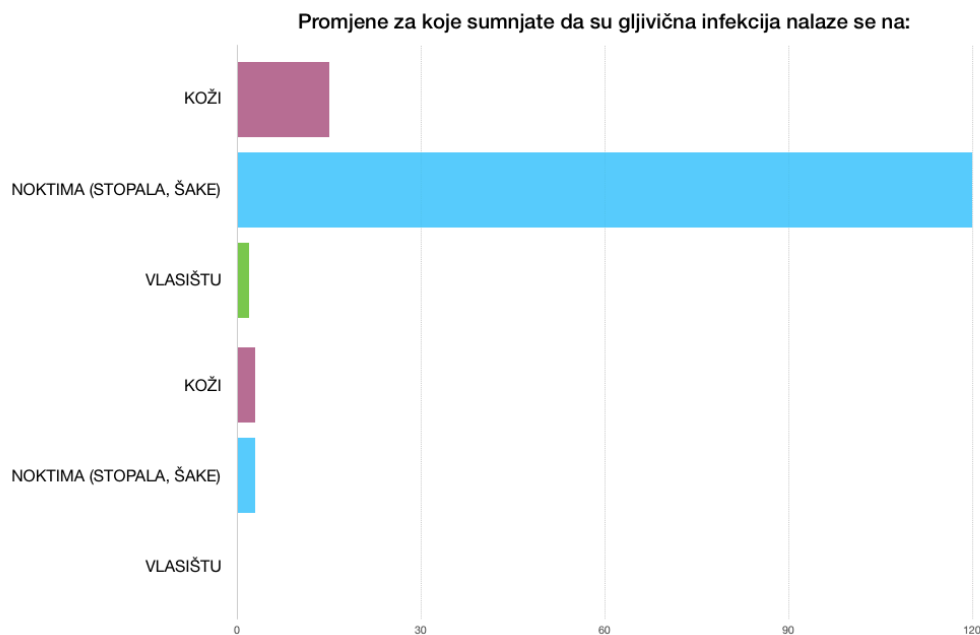
U kontrolnoj skupini 7 osoba (31,82%) boluje od dermatitisa, a preostalih 15 ispitanika (68,18%) ne boluje od niti jedne vrste kožne bolesti.



Slika 22. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome boluju li od neke kožne bolesti

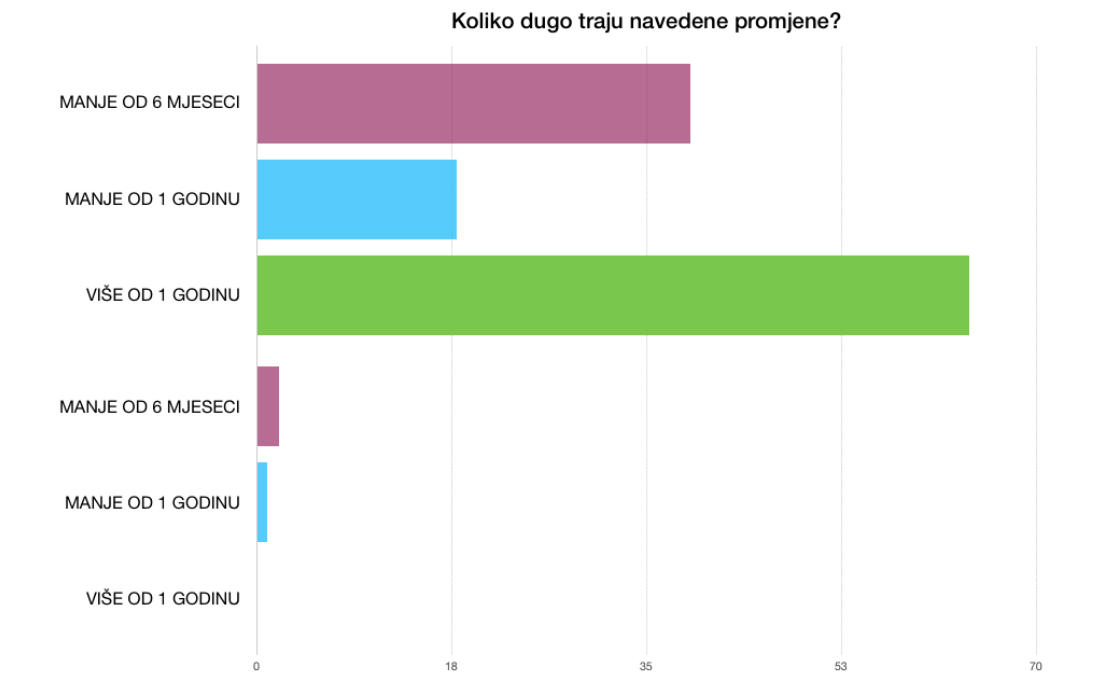
Kod većine pacijenata javile su se specifične promjene na određenim dijelovima tijela, pa je tako njih 15 (10,95%) reklo da su se promjene javile na koži, kod njih čak 120 (87,59%) promjene su vidljive na noktima stopala i/ili šake, a na vlasištu promjene su zamijetile samo 2 osobe (1,46%).

U kontrolnoj skupini 3 (13,64%) su ispitanika izrazila da su se promjene javile na koži, 3 (13,64%) da je do promjena došlo na noktima stopala i/ili šake, a kod preostalih 16 (72,73%) promjena nije bilo.



Slika 23. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema mjestu pojave gljivične infekcije

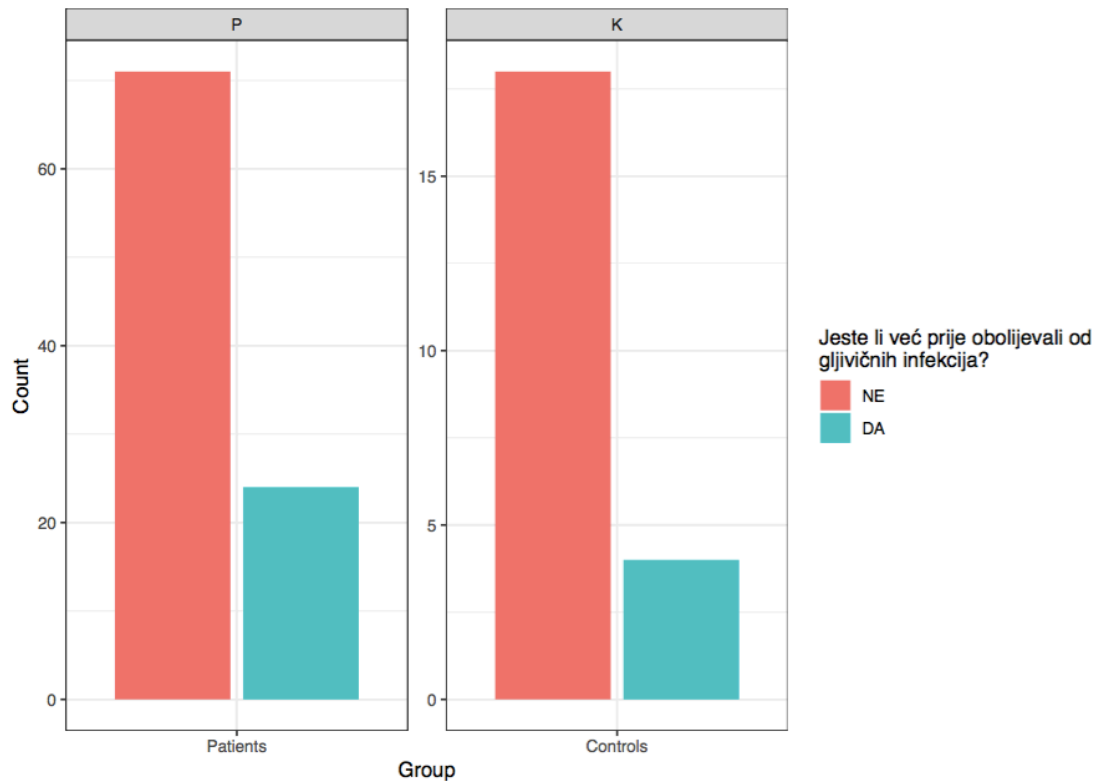
Prethodno navedene promjene, za koje pacijenti smatraju da se radi o naznakama gljivične infekcije, kod njih 39 (32,23%) traju kraće od 6 mjeseci, kod njih 18 (14,88%) promjene su se javile prije manje od godinu dana, a kod preostalih 64 (52,89%) iste promjene su prisutne već više od godinu dana.



Slika 23. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema duljini trajanja promjena

Na pitanje jesu li već prije oboljevali od gljivičnih infekcija, 81 ispitanih pacijenata (76,42%) odgovorilo je negativnim odgovorom dok je njih 25 (23,58%) reklo da su već u životu imali određenu vrstu gljivične infekcije.

U kontrolnoj skupini su se kod samo 4 osobe (18,18%) već prije javili simptomi gljivične infekcije, dok njih 18 (81,82%) nije prije oboljevalo do gljivične infekcije.

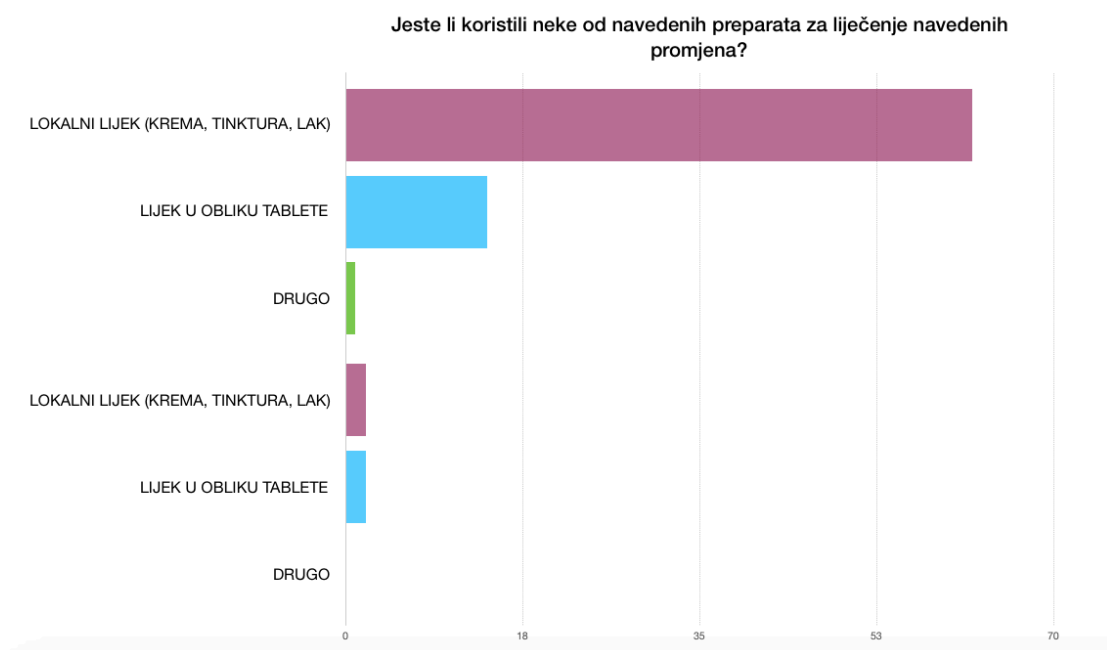


Slika 24. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome jesu li pacijenti već prije oboljevali od gljivičnih infekcija ili ne

Kao terapiju za već spomenute promjene koje se povezuju s pojavom gljivične infekcije najveći je broj pacijenata do sada koristio određenu vrstu lijeka s lokalnim djelovanjem kao što su kreme, tinkture i lakovi za nokte, njih 62 (80,52%). Samo je 14 pacijenata (18,18%) do sada već bilo na oralnoj terapiji (lijek u obliku tablete), a jedna je osoba (1,30%) navela drugu vrstu terapije.

Kao topikalnu terapiju pacijenti su naveli da su koristili kreme (Plymicol, Canesten, Lamisil), lakove za nokte (Fungilac, Naildoc), otopine za kožu (Exoderil, Canesten) te sprej (Canifug, dezinfekcijski sprej Octenisept) a kao oralnu terapiju naveli su lijekove poput intrakonazola te amoksicilina. Navedene su lijekove primjenjivali u periodu između nekoliko dana do jedne godine.

U kontrolnoj skupini dvije osobe koriste lijek s lokalnim djelovanjem, a dvije lijek u obliku tablete. Ostali ispitanici ne koriste nikakvu vrstu terapije.



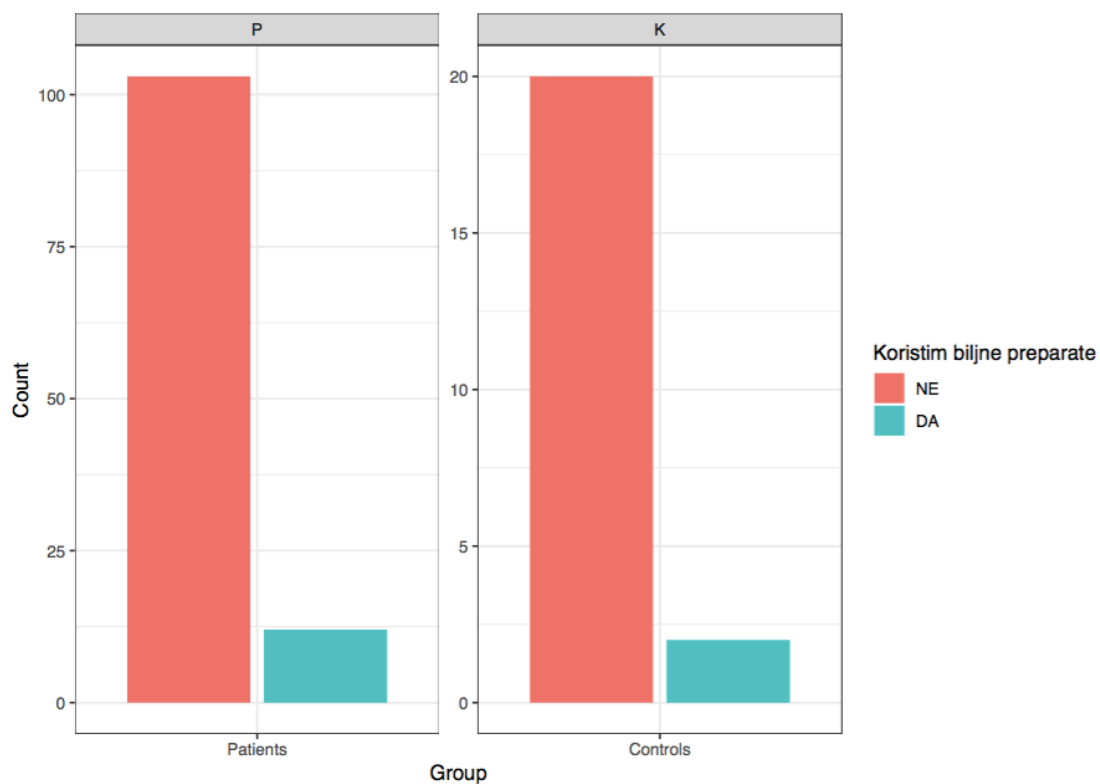
Slika 25. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema vrsti preparata koje pacijenti koriste za navedene promjene



Na pitanje koriste li neku vrstu biljnog preparata, većina pacijenata odgovorilo je negativnim odgovorom, njih 111 (86,15%), dok je manja skupina od 18 pacijenata (13,93%) potvrdilo da koristi biljne preparate.

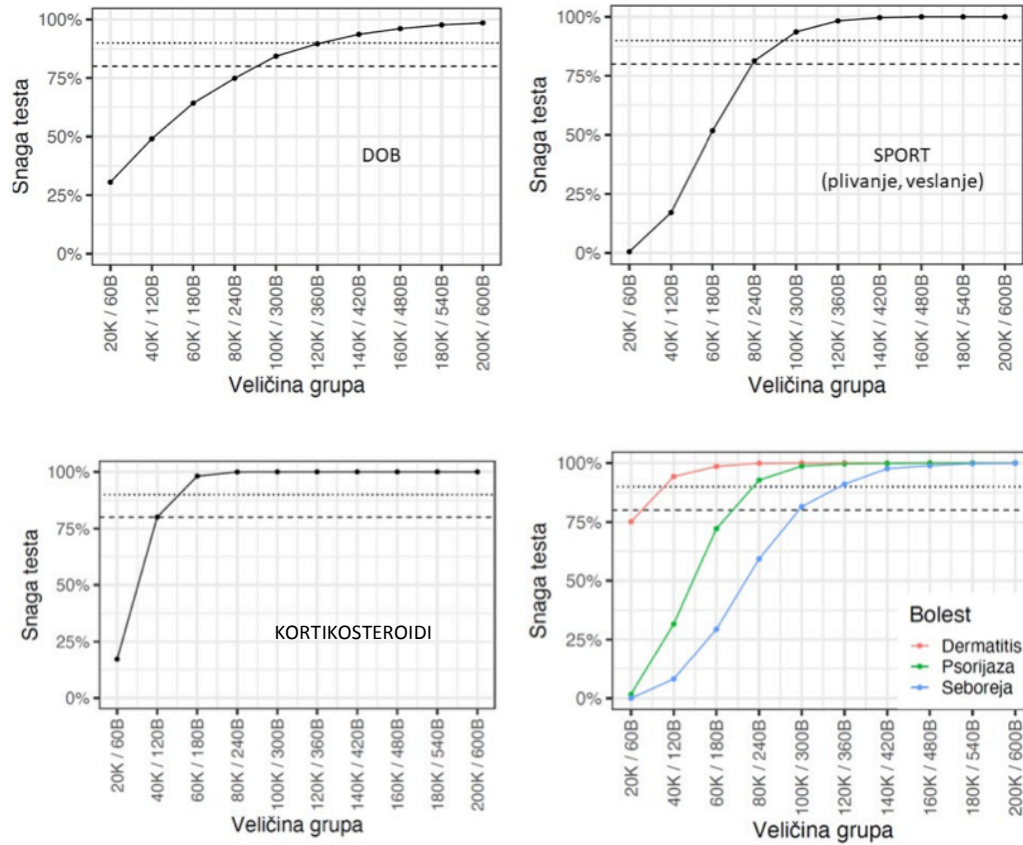
Kao preparate koje koriste naveli su eterično ulje čajevca, sodu bikarbonu, hipermangan, jabučni ocat, limunov sok, ricinusovo ulje, čaj za čišćenje, specifičnu tinkturu od aromaterapeuta i nevenovu kremu.

U kontrolnoj skupini samo su dvije osobe (9,09%) potvrdile da koriste biljne preparate a njih 20 (90,91%) izrazilo je da ih ne koriste.



Slika 26. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema tome koriste li biljne preparate

Analiza snage testa je pokazala da na pojavu onihomikoza značajno utječe dob ispitanika, bavljenje sportom kao što je plivanje i veslanje, primijena kortikosteroidne terapije te bolesti kao što su dermatitis, psorijaza i seboreja (Slika 27).



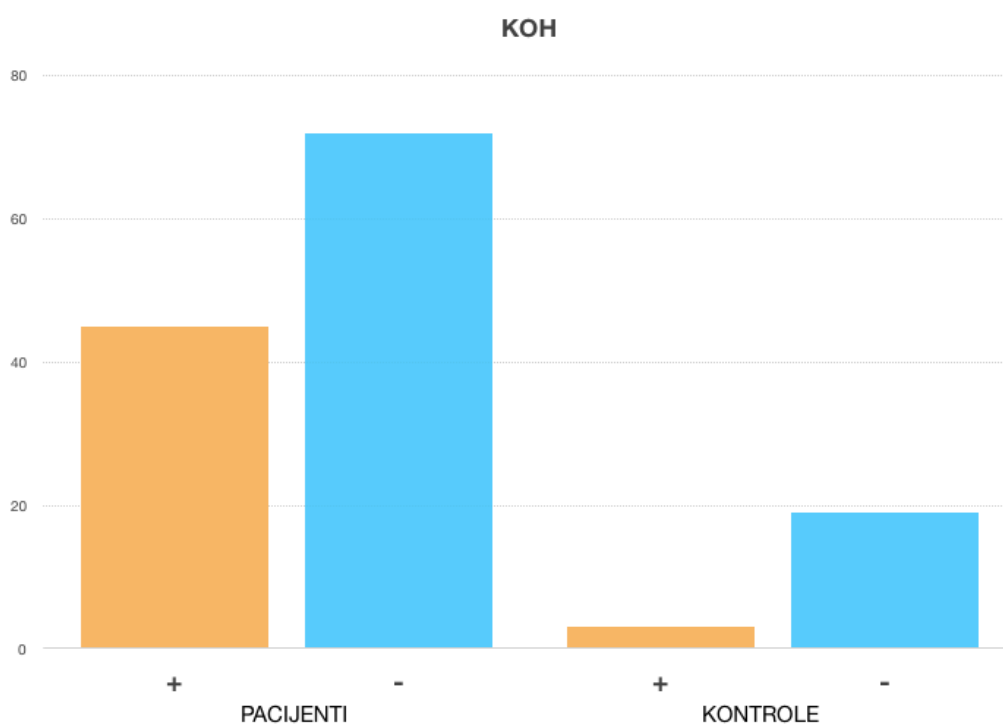
Slika 27. Analiza snage testa za potencijalno značajne čimbenike povezane s razvojem onihomikoza

### 4.3. REZULTATI MIKOLOŠKE ANALIZE UZORAKA

Prikupljene uzorke, od kojih su većina bile strugotine kože ili noktiju na šakama i/ili stopalima pacijenata zahvaćeni gljivičnom infekcijom, analizirani su direktnom mikroskopskom analizom, to jest tretiranjem 10%-tnim kalijevim hidroksidom (KOH) nakon čega se kod pozitivnih uzoraka pojave dugi, glatki, razgranati filamenti koje zatim bojamo fluorescentnim bojama kako bi ih mogli mikroskopski detektirati. (Sahoo i Mahajan, 2016)

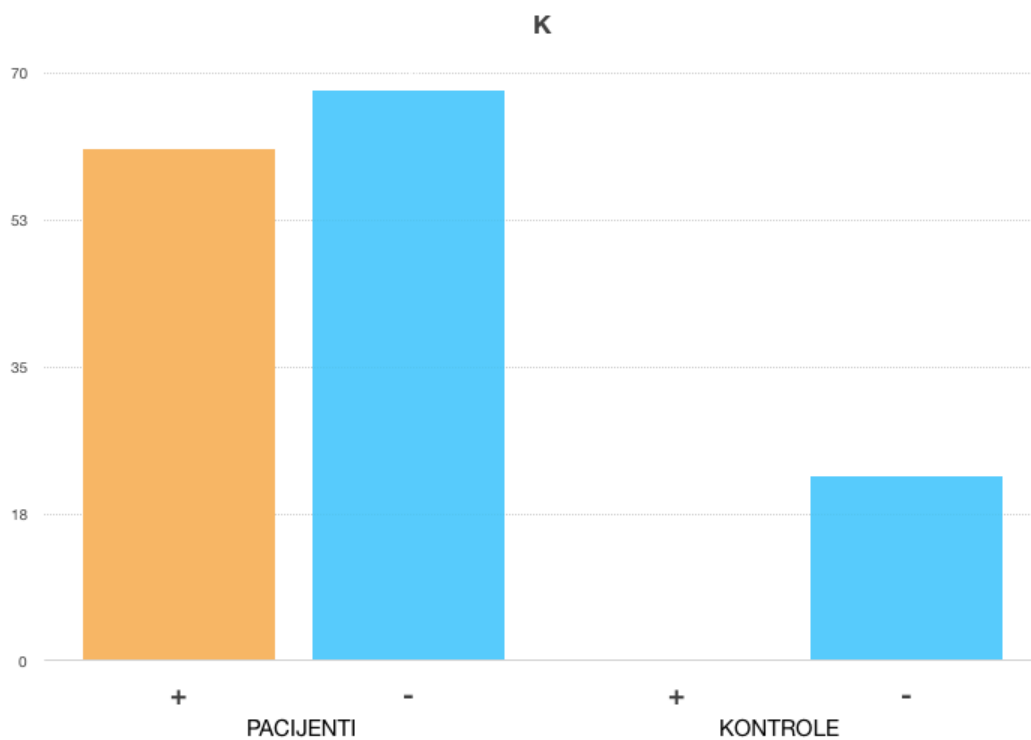
Ukupno je pozitivnih rezultata iz skupine pacijenata bilo 45 (38,46%), dok je kod preostalih 72 pacijenata (61,54%) ova vrsta analize urodila negativnim rezultatom.

Kod kontrola samo su 3 uzroka (13,64%) rezultirala pozitivnim rezultatom nakon tretiranja kalijevim hidroksidom, a preostalih 19 uzoraka (86,36%) bilo je negativno.



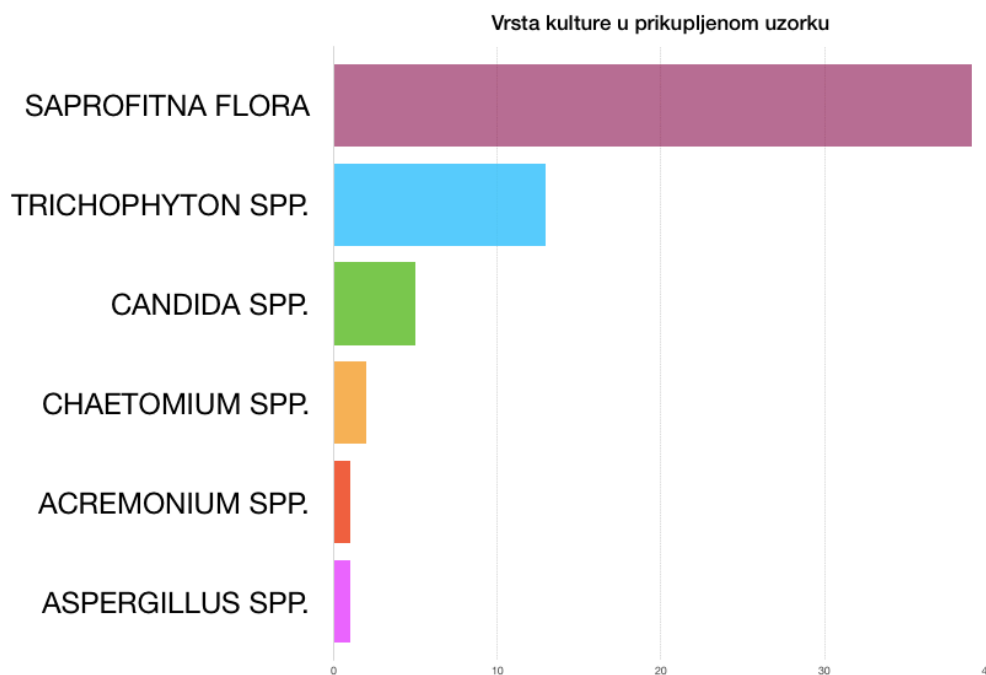
Slika 28. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema KOH analizi

Prethodno prikupljeni uzorci analizirani su i pomoću medija za izolaciju kulture dermatofita pomoću čega je moguće detektirati pojavu specifične vrste gljivice nakon inkubacije u trajanju od sedam do četrnaest dana. (Sahoo i Mahajan, 2016) Iz priloženog grafa može se zaključiti da je kod skupine pacijenata kultura uspješno izolirana i detektirana kod 61 osobe (47,29%), dok je kod preostalih 68 pacijenata (52,71%) ova vrsta detekcije rezultirala negativnim rezultatom, tj izostankom razvoja kulture na specifičnom mediju. Kod kontrola je, očekivano, svaki prikupljeni uzorak rezultirao negativnim rezultatom prilikom izolacije i detekcije kulture dermatofita (100%).



Slika 29. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema izolaciji kulture

Nakon izolacije i detekcije kulture u prikupljenim uzorcima rezultati analize pokazali su da je najveći broj uzoraka bio pozitivan na prisutnost saprofitne flore (63,93%), vrsta *Trichophyton spp.* detektirana je kod 21,31% uzoraka, vrsta *Candida spp.* kod 8,2% uzoraka, vrsta *Cheatomium spp.* kod 3,28% uzoraka, a vrste *Acremonium spp.* i *Apsergillus spp.* obje kod samo 1,64% uzoraka. Molekularna analiza (PCR i sekvenciranje ITS regije DNA) pokazala je da među dermatofitima dominira *T. rubrum*, a identificirana je i vrsta *T. raubitschekii*, koja je varijetet *T. rubrum*. Od ostalih dermatofita identificirane su vrste *T. metagrophytes*, *Mycrosporium canis*, *Arthroderma vanbreuseghemii* i *A. gypseum* (Čičmak i sur., 2022).



Slika 30. Raspodjela ispitanika (pacijenti i kontrole) prema vrsti kulture u prikupljenom uzorku

## 5. ZAKLJUČAK

Iz provedene ankete, koja nam daje uvid u životne navike i kliničku i terapijsku povijest pacijenata, te statistički obrađenih podataka iste možemo zaključiti o važnosti pojedinih čimbenika na pojavu i perzistentnost gljivičnih infekcija kod osoba različitih dobnih skupina. Iako je analiza snage testa pokazala da na pojavnost onihomikoza najviše utjecaja imaju dob, bavljenje vodenim sportovima, kortikosteroidna terapija i neke bolesti kao što su dermatitis, psorijaza i seboreja, još neki čimbenici mogu također imati značajan učinak na razvoj dermatofitoza. Primjerice osobne higijenske navike; kod osoba koje dijele set za njegu noktiju, kose ili brijanje (škarice, rašpice, češalj, četke, britvice, ...) puno će lakše doći do pojave i širenja infekcije između članova kućanstva i infekciju će biti puno teže iskorijeniti. Također posjećivanje bazena, sauna i wellness centara, gdje veliki broj ljudi vrijeme provodi bez obuće, može imati utjecaj na pojavu infekcije. Kod bavljenja sportom za potrebe kojeg je potrebno dulji period boraviti u zatvorenoj obući, i prilikom čega se stopala znoje u većoj mjeri, primjerice nogomet, atletika i slično, ili kod sportova kao što su borilačke vještine gdje je veći broj sportaša bosih stopala na zajedničkim površinama, za pretpostaviti je da će raširenost gljivičnih infekcija biti veća.

Izuzev kožnih bolesti (dermatitis, psorijaza i seboreja) već postojeća zdravstvena stanja kod ispitanika nisu pokazala obilan utjecaj na pojavu gljivičnih infekcija, iako je dozvoljeno pretpostaviti da bi moglo lakše doći do razvoja infekcija kod osoba s oslabljenim imunskim odgovorom, kao primjerice kod osoba koje boluju kod specifičnih autoimunih bolesti, malignih bolesti pa se trenutno liječe zračenjem ili kemoterapijom ili su na terapiji imunosupresivima uslijed nedavne transplantacije organa. Promjene za koje pacijenti sumnjaju da se radi o gljivičnoj infekciji u najvećem se broju javljaju na noktima šaka i stopala, a u manjoj mjeri na koži. Također trajanje spomenutih promjena kod većine pacijenata je čak i dulje od godinu dana. To je u skladu s činjenicom da je infekciju dermatofitima na području noktiju najteže izliječiti obzirom da mora izrasti u potpunosti novi nokat kako bi se smatralo da se gljivična infekcija povukla. Pacijenti ponajviše posežu za bezreceptnim pripravcima, antimikoticima u obliku krema, tinktura i lakova za nokte, pošto su oni najdostupniji, a veliki ih broj koristi i raznovrsne biljne preparate.

Mikroskopskom analizom prikupljenih uzoraka za neočekivano je velik broj strugotina rezultat analize nakon tretiranja s kalijevim hidroksidom bio negativan. Ali kod analize uzoraka razvojem kulture na hranjivom mediju dobiveno je puno više pozitivnih rezultata iz kojih smo mogli točnije odrediti o kojem se uzročniku radi.

Molekularna dijagnostika tj. ITS metoda sekvenciranja omogućuje diferencijaciju srodnih vrsta dermatofita koje se ne mogu odrediti standardnim mikološkim metodama uzgoja, što je čini vrijednim i manje dugotrajnim dijagnostičkim alatom. Rezultati ovog rada su temelj za provođenje šireg epidemiološkog istraživanja prevalencije i raznolikosti vrsta dermatofita u onihomikozama u različitim županijama Hrvatske.

## 6. LITERATURA

Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014, *BJD*, 2014, 171, 937-958.

Baldo A, Monod M, Mathy A, Cambier L, Bagut ET, Defeweux, Symoens F, Antonie N, Mignon B. Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes, *Mycoses*, 2011.

Borman AM, Summerbell RC. Manual of Clinical Microbiology. U: Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, and agents of superficial mycoses, Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, Warnock DW, urednici, ASM Press, 2015, Poglavlje 123.

Čičmak A, Čurtović I, Jakšić D, Kifer D, Sviben M, Šegvić Klarić M. Dermatophyte diversity in onychomycosis in the Republic of Croatia – a pilot study. 7th Croatian Congress of Microbiology with International Participation, Sveti Martin na Muri, 2022, 62.

Ely JW, Rosenfeld S, Seabury Stone M. Diagnosis and management of Tinea Infections, *Am Fam Physician*, 2014, 90, 702-711.

Grappel SF, Bishop CT, Blank F. Immunology of dermatophytes and dermatophytosis, *Bacteriological reviews*, 1974, 38, 222-250.

Kondori N, Afshari Tehrani P, Strõmbeck L, Faergemann J. Comparison of dermatophyte PCR kit with conventional methods for detection of dermatophytes in skin specimens, *Springer Science+Business Media Dordrecht*, 2013, 176, 237-241.

Martinez E, Ameen M, Tejada D, Arenas R. Microsporum spp. onychomycosis: disease presentation, risk factors and treatment responses in an urban population, *Braz J Infect Dis*, 2014, 18, 181-186.

Medaitely baza lijekova, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 03.08.2022.



Mycology-Epidermophyton, 2015., <https://www.adelaide.edu.au/mycology/fungal-descriptions-and-antifungal-susceptibility/dermatophytes/epidermophyton>, pristupljeno 15.07.2022.

Mycology-Trichophyton, 2017., <https://www.adelaide.edu.au/mycology/fungal-descriptions-and-antifungal-susceptibility/dermatophytes/trichophyton>, pristupljeno 15.07.2022.

Narang T, Bhattacharjee R, Singh S, Jha K, Kavita, Mahajan R, Dogra S. Quality of life and psychological morbidity in patients with superficial cutaneous dermatophytosis, *Mycoses*, 2019, 62, 680–685.

Rajashekar TS, Nandigonnaavar S, Kuppaswamy SK, Madhavi GS. Dermatology life quality index in patients with persisting and recurrent dermatophytoses, *Int J Res Dermatol*, 2019, 5, 139-143.

Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris and tinea pedis: A comprehensive review, *IDOJ*, 2016, 7, 77-86.

Vasconcellos C, Queiroz Moreira Pereira C, Suoza MC, Pelegrini A, Santos Freitas R, Possato Takahashi J. Identification of fungi species in the onychomycosis of institutionalized elderly, *An Bras Dermatol* 2013, 88, 377-380.

Verrier J, Monod M. Diagnosis of dermatophytosis using molecular biology, Springer *Science+Business Media Dordrecht*, 2016.

Witzman I, Summerbell RC. The Dermatophytes, *Clin Microbio Rev*, 1995, 8, 240-259.

## 7. SAŽETAK

Dermatofitoze su gljivične infekcije rožnatog sloja kože, noktiju i kose i jedan su od najčešćih kožnih oboljenja. Najčešće infekcije izazivaju vrste *Epidermophyton*, *Microsporium* i *Trichophyton*. Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike i analizom strugotina kože, kose ili noktiju zahvaćenih dermatofitnom infekcijom (obrada s kalijevim hidroksidom, uzgoj na hranjivoj podlozi, PCR, dermoskopija). Terapija ovisi o mjestu infekcije i stupnju raširenosti simptoma, no od lijekova uvijek se primjenjuju ili lokalni ili sistemski antimikotici.

Na razvoj dermatofitoza mogu utjecati različiti čimbenici, životne prilike i navike. Provođenje ankete među pacijentima kod kojih se sumnja na dermatofitozu značajno za razumjevanje epidemiologije dermatofitoza, može pomoći u postavljanju dijagnoze kao i za liječenje. Stoga je provedeno pilot-istraživanje na 151 ispitaniku kako bi se vidjelo utječu li razni čimbenici, kao što su dob pacijenta, spol, mjesto prebivališta, razina obrazovanja, životne navike poput bavljenja sportom, posjećivanja pedikera/ manikera, sauna, bazena i wellnes centara, vrsta profesije kojom se osoba bavi, živi li pacijent sam ili u zajednici, ima li u svojem bližem okruženju bilo koju vrstu životinje, pacijentove higijenske navike, već postojeća zdravstvena stanja i detalji o terapiji koju uzimaju, na povećanu učestalost infekcija dermatofitima kod određenih skupina ljudi i koji su to točno čimbenici te kako njihov utjecaj varira ovisno o specifičnim skupinama pacijenata.

Analiza snage testa pokazala je da na pojavnost onihomikoza najviše utjecaja imaju dob, bavljenje vodenim sportovima, kortikosteroidna terapija i neke bolesti kao što su dermatitis, psorijaza i seboreja. Promjene za koje pacijenti sumnjaju da se radi o gljivičnoj infekciji u najvećem se broju javljaju na noktima šaka i stopala, a u manjoj mjeri na koži. Također trajanje spomenutih promjena kod većine pacijenata je čak i dulje od godinu dana. Pacijenti ponajviše posežu za bezreceptnim pripravcima, antimikoticima u obliku krema, tinktura i lakova za nokte, pošto su oni najdostupniji, a veliki ih broj koristi i raznovrsne biljne preparate.

Molekularna dijagnostika omogućuje diferencijaciju srodnih vrsta dermatofita koje se ne mogu odrediti standardnim mikološkim metodama uzgoja, što je čini vrijednim i manje dugotrajnim dijagnostičkim alatom. Rezultati ovog rada su temelj za provođenje šireg epidemiološkog istraživanja prevalencije i raznolikosti vrsta dermatofita u onihomikozama u različitim županijama Hrvatske.

## 8. PRILOZI

### 8.1. PRILOG 1 – ANKETNI UPITNIK

Redni broj ispitanika	Datum uzorkovanja
-----------------------	-------------------

1. **Spol**  muški  ženski      2. **dob** \_\_\_\_\_  
3. **Mjesto stanovanja**      1. grad      2. selo  
4. **Stručna sprema** 1. nezavršena OŠ 2. OŠ 3. SSS 4. VŠS/VSS  
5. **Zanimanje** \_\_\_\_\_ 6. **Trenutno zaposlen/a**  da  ne  
7. **Imate li hobi; DA NE, koji?** \_\_\_\_\_

#### 8. Zaokružite one djelatnosti kojima se bavite (učestala izloženost):

- Q;      rad na zemlji DA NE  
R;      koristim rukavice za vrijeme rada na zemlji DA NE  
S;      dugotrajni rad u vodi DA NE  
T;      radim s kemikalijama/deterđentima DA NE  
U; **kontakt sa životinjama**; 1. pas, 2. mačka, 3. mali glodavci, 4. drugo \_\_\_\_\_  
5. nisam u kontaktu sa životinjama

- V; uski kontakt sa životinjama (suživot) DA NE  
W; imam uzgajivačnicu DA NE  
X; imam farmu DA NE  
Y; spašavam napuštene životinje DA NE  
Z; bavim se lovom DA NE

#### 9. Osobna higijena i njega kože i noktiju

AA; set za njegu noktiju i kose (škarice, rašpice, češalj, četke, britva..) imam:  
osobni      dijelim sa ukućanima

AB; posjećujem pedikera/manikera:  
1. NE      DA; 2. tjedno 3. mjesečno 4. više puta godišnje

AC; odlazim u saune/ bazene/ wellnes centar:  
DA ; 1. tjedno 2. mjesečno 3. više puta godišnje      4. NE

#### 10. (AD) Bavim se sportom:

1. Borilačke vještine
2. sport u vodi, npr.; plivanje/veslanje
3. Ples/balet
4. Planinarenje/alpinizam
5. Ostalo \_\_\_\_\_
6. NE

#### 11. (AF) Bolujete li od neke kronične/teške bolesti?

1. NE 2. šećerna bolest ( <i>Diabetes</i> )	6. operacija; a) unutar 1 godine, b) prije više od > 1 godine
--	--

<i>mellitus)</i> 3. autoimuna bolest 4. maligna bolest 5. imam transplantat	ostalo _____ AG. Možete upisati komentar o navedenoj bolesti
--	---

## 12. Korištenje lijekova:

(AH) Koristim lijekove:

1. kortikosteroidi
2. imunosupresivi
3. antibiotici: dugotrajno/visoke doze
4. kemoterapija
5. zračenje
6. drugo \_\_\_\_\_
7. NE

(AI) komentar o terapiji

(AJ) Bolujete li od neke kožne bolesti

1. psorijaza
2. seboreja
3. akne
4. dermatitis
5. dugo \_\_\_\_\_
6. NE

(AK) liječite li kožne bolesti nekim od navedenih lijekova:

1. kortikosteroidi
2. antibiotici
3. prirodni pripravci
4. ostalo \_\_\_\_\_

(AL) Komentar o liječenju:

## 13. Kožne bolesti:

## 14. Sumnja na gljivičnu infekciju zbog koje sada dolazite

AM	mjesto infekcije je:	AN	Sadašnje promjene traju:
	1. koža 2. nokti; a) stopala b) šake 3. vlasište/brada		1. manje od 6 mjesec 2. 6-12 mjeseci 3. više od 12 mjeseci

AP; Liječim ove promjene

1. lokalnim pripravcima (krema, tinktura, lak, drugo) \_\_\_\_\_
2. tablete/kapsule, *navest ime lijeka ako znate* \_\_\_\_\_
3. drugo, *npr. biljni preparati, koji* \_\_\_\_\_

AQ; komentar o liječenju; \_\_\_\_\_

AO; I prije sam obolijevao/la od gljivičnih infekcija; **DA NE**

AR; ako ste koristili lijekove za gljivične infekcije zaokružite odgovor koliko dugo;

1. do 3 mjeseca      2. 3 do 6 mjeseci      3. više od 6 mjeseci

Potpis ispitivača: \_\_\_\_\_

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za mikrobiologiju  
Schrottova 39/I. kat, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## UTJECAJ POJEDINIH ČIMBENIKA NA POJAVNOST INFEKCIJA DERMATOFITIMA

Karla Jakšić

### SAŽETAK

Dermatofitoze, gljivične infekcije rožnatog sloja kože, noktiju i kose, jedan su od najčešćih kožnih oboljenja. Najčešće infekcije izazivaju vrste *Epidermophyton*, *Microsporum* i *Trichophyton*. Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike i analizom strugotina tkiva zahvaćenog infekcijom (obrada s kalijevim hidroksidom, uzgoj na hranjivoj podlozi, PCR, dermoskopija). Terapija ovisi o mjestu infekcije i stupnju raširenosti, a standardna terapija su lokalni ili sistemski antimikotici.

Na razvoj dermatofitoza mogu utjecati različiti čimbenici, životne prilike i navike. Provođenje ankete među pacijentima kod kojih se sumnja na infekciju dermatofitima može značajno pomoći u postavljanju dijagnoze i liječenju. Stoga je provedeno pilot-istraživanje na 151 ispitaniku kako bi se vidio utjecaj raznih čimbenika na povećanu učestalost dermatofitoza kod ljudi i koji su to točno čimbenici. Rezultati ovog rada su temelj za provođenje šireg epidemiološkog istraživanja raznolikosti vrsta dermatofita u onihomikozama u različitim županijama Hrvatske.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 55 stranica, 30 grafičkih prikaza, 0 tablica i 17 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Dermatofit, dermatofitoza, infekcija, tinea, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, dijagnostika, kultura, polimerazna lančana reakcija (PCR), antifungalna terapija

Mentor: **Dr. sc. Maja Šegvić Klarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Šegvić Klarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Sanja Dabelić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Rujan, 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of microbiology  
Schrottova 39/I. kat, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### INFLUENCE OF CERTAIN FACTORS ON THE APPEARANCE OF DERMATOPHYTE INFECTIONS

**Karla Jakšić**

#### SUMMARY

Dermatophytoses, fungal infections of the stratum corneum of the skin, nails and hair, are one of the most common skin diseases. The most common infections are caused by *Epidermophyton*, *Microsporum* and *Trichophyton*. The diagnosis is made on the basis of the clinical picture and the analysis of tissue scraps affected by the infection (treatment with potassium hydroxide, growth on a nutrient medium, PCR, dermoscopy). Therapy depends on the site of infection and the degree of spread. Standard therapy is local or systemic antimycotics. The development of dermatophytosis can be influenced by various factors, life circumstances and habits. Conducting a survey of patients with suspected dermatophyte infection can significantly aid in diagnosis and treatment. Therefore, a pilot study was conducted on 151 subjects in order to see the influence of various factors on the increased frequency of dermatophytoses in humans and what exactly these factors are. The results of this work are the basis for conducting a wider epidemiological study of the diversity of dermatophyte species in onychomycosis in different counties of Croatia.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 55 pages, 30 figures, 0 tables and 17 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** Dermatophyte, dermatophytosis, infection, tinea, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, diagnosis, culture, polymerase chain reaction (PCR), antifungal therapy

**Mentor:** **Maja Šegvić Klarić Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Maja Šegvić Klarić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Sanja Dabelić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September, 2022.