

CANDIDA INFEKCIJE

od paranoje do zapostavljenog kliničkog problema

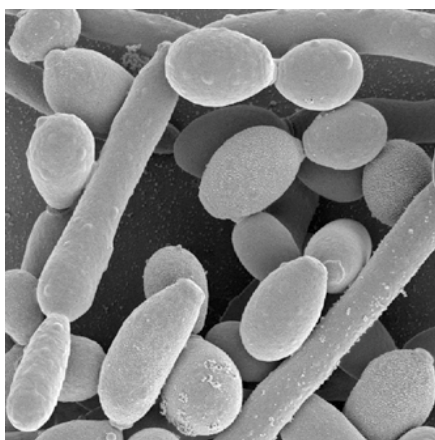
napisao: dr.sc. Stribor Marković

www.centarcedrus.hr www.centarcedrus.com

Naizgled bezopasna i simpatična, jednostavna gljivica Candida nije nepoznat pojam u medicini. Uzročnik je infekcija kože, urogenitalnih infekcija, infekcija sluznice ždrijela i ustiju, te rjeđih ali i opasnijih sistemskih infekcija prisutnih kod ljudi s jako oslabljenim imunitetom. Ove su bolesti poznate svima koji su učili mikrobiologiju. No, pretjerano prisustvo kandidate u organizmu može ostaviti i drugačije posljedice i biti jedan od faktora koji doprinose razvitku bolesti koje se obično ne vezuju uz kandidu. Osim među stručnjacima koji se time bave, takav problem nije šire prepoznat u medicini. S druge strane, u posljednjih nekoliko godina kandida je postala veliki hit među ljudima koji se bave alternativnom medicinom. Optužuje se za cijeli niz subjektivnih tegoba, često i bezrazložno i bez napravljenih pretraga koji potvrđuju njeno pretjeranu količinu u organizmu. Naravno, svatko tada nudi svoje čarobno rješenje.

Stoga ćemo probati napraviti balans u informacijama o tome koliko je kandida realan problem. Na primjeru četiri među sobom različitih bolesti, atopijskog dermatitisa, autizma, Crohnove bolesti i iritabilnog kolona, upoznat ćemo na koji način kandida može započeti ili pogoršati njihov proces. Upoznat ćemo i koje se biljke i eterična ulja koriste u liječenju infekcija kandidom.

Što je Candida?



*Candida je rod gljiva iz velike obitelji Saccharomycetaceae, kojoj pripada i slavni rod pekarskog i pivskog kvasaca Saccharomyces. Candida pripada grupi gljiva zvanj *funghi imperfecti* (Deuteromycota) za koje nije jasnije opisan spolni način razmnožavanja kao kod viših, složenijih gljiva. Stoga se kandida, baš kao i kvasci, razmnožava pupanjem. Ona je vrlo snalažljiv jednostaničan organizam koji se na promjene u okolišu prilagođava*

kontrolom vlastitih gena, pa čak i mijenjanjem genetske strukture. Sposobna je skratiti i produžiti svoje kromosome, ali i promijeniti njihov broj. Zbog takvih promjena kandida

mijenja i svoj *fenotip*, odnosno izgled, kako stanica kada ih promatramo pod mikroskopom, tako i kolonija u kojima rastu u laboratorijskim uvjetima. Tako stanice kandidate mogu biti okrugle, eliptične, pa čak i graditi izdužene stanice koje nazivamo pseudohifama. Takve prilagodbe čine ih izdržljivijom kada uvjeti u okolišu postanu teži, a vjerojatno im daju i neke druge prilagodbe koje još ne razumijemo u potpunosti.

Jesu li sve *Candida* opasne?

Naravno da nisu. *Candida* je rod koji uključuje mnoge nepatogene vrste. Tako se od vrste *Candida antartica* dobiva enzim lipaza koji se koristi u kemiji i biotehnologiji. Glavne patogene su vrste *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* i *Candida dubliniensis*. Najčešća je *Candida albicans*, no zbog upotrebe lijekova protiv gljivica dolazi i do jačeg širanja otpornijih vrsta kao što je *Candida glabrata*. Katkad i druge vrste, poput *Candida kruzei* and *Candida guilliermondi*, mogu izazvati infekcije.

Kandidate su često dobri specijalisti koji žive na drugim složenijim organizmima, iskorištavajući njihove hranjive tvari. Sama kandida nije dizajnirana da ubije čovjeka, njena strategija počiva na uzajamnom toleranciji kako bi opstala, ne praveći veće



Candida na Sabouraud-ovom
agaru

probleme organizmu u kojem živi. Većina ljudi, vjerojatno svi, neprestano nose određeni broj mikroorganizama kandidate na koži i u probavnom sustavu. Mnogim se zdravim ljudima iz probavnog sustava sporadično može dokazati kandida. Ona živi u ravnoteži kako s našim imunološkim sustavom koji sprečava njeno širenje po organizmu, te u ravnoteži s drugim mikroorganizmima koji žive u našem tijelu.

Problemi nastaju kada se poremeti ova fina ravnoteža.

Stoga kandida postaje realna problem kada dođe do **disbalansa u mikrobiološkoj flori čovjeka**, pogotovo zbog primjene antibiotika koji djeluju protiv mikroorganizama, ali ne djeluju protiv kandidate. Tada dolazi do porasta njenog broja u crijevima, te kod žena i u urogenitalnom sustavu. Ovakav disbalans može nastati i zbog loše prehrane i higijenskih navika (loša higijena ili pretjerana higijena). Čini se kako je eksplozija ovakvih gljivičnih bolesti posljedica pretjerane upotrebe anitibiotika, ali isto tako i već navedenim

pogrešnim navikama. Sredstva za higijenu i pranje koja dezinficiraju, ali najčešće samo uništavaju bakterije a ne i gljivice, samo potiču takav disbalans u korist gljivica. Loše prehrambene navike, poput čestog konzumiranja slatkih namirnica, premalog broja obroka (jedan veliki obrok dnevno), mogu opet biti u korist gljivicama, a manje bakterijama. Pretjerani broj stanica kandidate dovodi do oštećenja tkiva i razvitka imunološkog odgovora. Upravo ova pretjerana imunološka reakcija dovodi do komplikacija drugih bolesti, što će biti objašnjeno kasnije.

Kada **popusti imunološka kontrola**, kako zbog bolesti kao što je AIDS, tako i zbog primjene jakih immunosupresivnih lijekova (kortikosteroida, ciklosporina A i sličnih), dolazi također do pojačanog razmnožavanja gljivica. To može imati za posljedicu nastajanje sistemske kandidijaze koja i stvaran klinički problem. U nekim zemljama kandida je četvrta po učestalosti među mikroorganizmima koji izazivaju sistemske infekcije putem prijenosa krvi.

Koje bolesti kandida direktno izaziva?

Kako bi opstala u ljudskom organizmu, kandida je razvila cijeli niz strategija. Osim već spomenutog svojstva da mijenja fenotip, kandida stvara posebne molekule koje joj omogućuju da ostane zalijepljena (adherencija) kako na tkivo i međustančne molekule,



Infekcija kože izazvana Candidom.
Izvor: e-medicine

tako i na druge materijale npr. zubne proteze. Stvara i posebne enzime i proteine, poput fosfolipaza, koje joj omogućuju prodor u tkiva.

Najčešći oblik kandidijaze je **vulvovaginalna kandidijaza**, obično nastala nakon upotrebe antibiotika, ali i zbog drugih uzroka, poput poremećaja kiselosti

sluznice te hormonskih uzroka. Javljaju se uobičajeni simptomi poput crvenila, svrbeži, bjelog iscjetka te boli.

Druge po učestalosti su **orofaringealne kandidijaze** koje se javljaju kod male djece, ljudi koji nose zubne proteze, te kod imunokompromitiranih ljudi (ljudi s oslabljenim imunitetom), poput infekcije HIV-om. Orofaringealne infekcije kandidom mogu nastati i zbog nepravilnog načina primjene inhalacijskih kortikosteroida (npr. "pumpica" za astmu), gdje veći dio doze može završiti na sluznici ustiju, smanjiti lokalni imunološki

odgovor i time potaknuti razvoj gljivica. Pravilnom primjenom (npr. pranjem zuba nakon primjene) te boljim udahom, takvi se problemi zbivaju vrlo rijetko.

Pretjeranom primjenom antacida i lijekova koji smanjuju kiselost želuca (blokatori protonske pumpe, blokatori H₂-receptora) te povećanim unosom slatkih namirnica, može se pojaviti i **gastritis** (upala želučane sluznice) i **ezofagitis** (upala jednjaka) uzrokovan ili kompliciran kandidom. Javlja se često i kod malignih bolesti želuca



Onikomikoza

(karcinoma želuca). Kao i kod infekcije ustiju i ždrijela, ezofagitis se može javiti nakon duže primjene inhalacijskih kortikosteroida. Osim gastritisa, kandida može izazvati i upalu debelog i tankog crijeva. Većina takvih bolesti relativno je rijetka, a prate ju mučnina, proljev, bolovi u trbuhu i slični simptomi. Ona često uzrokuje i infekcije kože. Javlja se kao **intertrigo**, što je infekcija na pregibima kože (npr. preponama, ispod grudiju kod žena), ali i kao **onikomikoza** (infekcija noktiju) te **folikulitis** (infekcija korijena kose i dlaka).

Sistemska kandidijaza, osim kod infekcija HIV-om, javlja se i nakon većih operativnih zahvata, poput presađivanja organa i koštane srži. Ovo je najopasniji oblik, a napadnuti organi su uglavnom jetra i slezena, te pluća. Infekcije dišnog sustava (laringitis, traheobronhitis, pneumonija) su rijetke i uglavnom vezane uz infekcije HIV-om, malignih bolesti, te primjenu lijekova imunosupresiva.

Novokomponirani hit komplementarne medicine?

Za kandidu kao uvjetno patogeni (opasni) mikroorganizam, zna se već dugi niz desetljeća. Tek u zadnjih nekoliko godina ona je postala vruća tema mnogih ljudi koji se bave komplementarnom medicinom. Kasnije ćemo vidjeti kako je kandida u službenoj medicini olako zaboravljena u nekim bolestima koje se ne svrstavaju u kandidijaze, no čini se da je s druge strane nastao pravi kult dijagnosticiranja infekcije kandidom. Ta su dijagnosticiranja najčešće intuitivna ili bazirana na temelju vrlo nepouzdanih simptoma. Na primjer, na internetu ćete naći simptome poput *umora, nervoze, debljanja, mršavljenja, neuredne probave, kože koja zna biti bjelkasta ili zna povremeno svrbiti*. Ovakvi simptomi vrlo su nespecifični, često i iznimno subjektivni i mogu biti uzrokovani

nizom posve drugačijih problema. Kandida je postala i omiljeni uzrok problema mnogih hipohondara, koji lako nalaze na sebi neke od ovih simptoma. Stoga bi trebalo paziti na zamku (samo)dijagnosticiranja samo na temelju simptoma. Infekcija ovom gljivicom jest realni problem, ali istovremeno ne bi trebala biti niti izgovor za paniku, niti razlog za zarađivanje na tuđem strahu.

Sistemska infekcija kandidom vs. pretjerani rast – što znači koji pojam?

Mnogi koji nalaze simptome kandidate, kako na sebi tako i na drugima, znaju govoriti o sistemske infekciji kandidom. Bilo bi dobro da taj pojam ostane rezerviran upravo za bolest koja je opisana u prethodnom odlomku. Drugi, relativno dobar naziv dolazi nam iz engleskog jezika (*Candida overgrowth*, pretjerani rast kandidate) i koji jasnije implicira kako samo prisustvo kandidate nije problem. Prvi je problem njeno nekontrolirano i pretjerano razmnožavanje nauštrb drugih mikroorganizama crijevne flore. Drugi je problem promjena njenog ponašanja, prilikom čega ona postaje invazivnija (agresivnija), i time potiče stvaranje imunološkog odgovora.

Upravo je pretjerani rast nevidljivi problem koji može izazivati ili pogoršavati simptome drugih bolesti. Za razliku od klasične kandidijaze kože koja ima jasne simptome, pretjerani rast ove gljivice bude skriven iza drugačijih simptoma ili čak može neko vrijeme biti asimptomatska (bez simptoma). Većina tih simptoma nedovoljno su specifični za kvalitetnu dijagnostiku, stoga se ona mora potvrditi laboratorijskim analizama.

Kako dijagnosticirati pretjerani rast kandidate?

Ima više testova kojima se utvrđuje prisustvo kandidate. To su:

- mikrobiološka kultivacija
- dokazivanje DNA testovima
- dokazivanje metabolita kandidate u krvi (d-arabinitol)
- dokazivanje protutijela (serološka dijagnostika)

Mikrobiološka kultivacija, odnosno uzgoj iz briseva (ždrijela, vaginalnog brisa, nosa...) ili iz stolice. To je najstariji i sasvim pouzdan način određivanja infekcije. Obično se uzorci nasaduju na selektivne podloge i potom se i određuje pripadnost pojedinoj vrsti. Premda je pouzdana i postoji kao jedan od stupova mikrobiologije, ovakva metoda ima svoje nedostatke. Jedan od njih je vrijeme i načine čuvanja uzoraka prije zasađivanja na ploče. Dokazano je kako tijekom *pripreme uzorka* dolazi do pojačanog rasta nekih mikroorganizama nauštrb drugih. Time nalaz prestaje biti odraz stvarnog stanja organizma. Takve greške obično rastu ukoliko se uzorak mora transportirati ili čeka duže vrijeme u laboratoriju (1). Kvantitativnost ove metodologije je također manje pouzdana, a manje je osjetljiva od modernijih metoda. Budući da broj kandidate varira, može se desiti da se uzorak uzima u času kada postoji manji broj mikroorganizama.



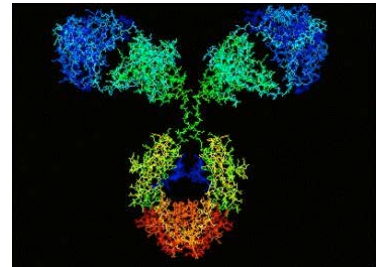
Izdužene stanice (pseudohife)
kandidate, obojena
fluorescentnom bojom

Određivanje kvantitativnim i kvalitativnim određivanjem nukleinskih kiselina (DNA). Ova relativno novija metoda temelji se na takozvanoj PCR tehnici (PCR je skraćenica za lančanu reakciju polimerazom, danas uobičajenoj tehnici u laboratorijskim analizama). PCR tehnikom umnožava se određeni segment tzv. 16s jedinice ribosoma, a potom se na temelju genske strukture utvrđuje točna pripadnost pojedinoj vrsti. Ovom tehnikom može se vrlo precizno utvrditi ne samo prisutnost kandidate, već i njen broj, te utvrditi općenit disbalans crijevne flore na temelju različitih vrsta koje normalno nalazimo u crijevima (*Lactobacillus*, *Bifidobacter*, *Escherichia*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Streptomyces*). Pouzdanija nego druge konvencionalne metode, metoda kvantitativnog određivanja nukleinskih kiselina je skupa i kod nas se ne koristi u rutinskoj praksi, već se ova mora platiti.

Određivanje metabolita gljivice. Ova metoda, opisana 1979. godine, začudo se nije jasnije uvrstila u jednostavna laboratorijska ispitivanja. Bazira se na određivanju **D-arabinitola**, specifičnog šećera kojeg ne nalazimo u ljudskom metabolizmu, već ga stvara kandida. Povišen D-arabinitol specifični je marker njenog pretjeranog rasta, ali i sistemskih infekcija (2). Određivanje D-arabinitola ne može detektirati relativno rijeku infekciju s vrstom *Candida kruzei* koja ga ne stvara. D-arabinitol je marker količine kandidate u organizmu, a nestaje vrlo brzo nakon smanjenja njenog broja. Time je ova

tehnika korisnija za praćenje stupnja infekcije i uspješnosti terapije od seroloških tehnika koje su dalje opisane. Kod nas je dostupna samo preko privatnih poliklinika.

Serološka dijagnostika. Imunološki odgovor nastaje protiv kandidate baš kao protiv svih mikroorganizama. Zbog tog imunološkog odgovora nastaju *protutijela* koja nam služe za obranu protiv određenog mikroorganizma. Za protutijela kažemo da su specifična, tj. prepoznaju točno određeni mikroorganizam i ne vežu se (napadaju) niti jedan drugi. Određivanjem specifičnih protutijela u krvi, dokazuje se da li smo se susreli s nekim mikroorganizmom. Kada ljudi odlaze na "testiranje" za HIV ili hepatitis, u biti odlaze na testiranje da li je imunološki sustav stvorio protutijela



Slikovit prikaz strukture IgG protutijela

protiv tih mikroorganizama. Mjerenje protutijela kod nekih služi za praćenje infekcije. Tako mjerimo protutijela protiv streptolizina O iz streptokoka kako bismo utvrdili da li još uvijek postoji neko žarište infekcije u tijelu. Stoga mjerenjem u krvi specifičnih protutijela protiv kandidate (IgG, IgA, IgM) može pomoći u utvrđivanju sistemske infekcije kandidom. Ovo je dobar način i da utvrdimo ne samo da li postoji pretjerani rast kandidate, već isto tako da li postoji problem da je ona postala agresivnija te izazvala jači imunološki odgovor. Jak imunološki odgovor na kandidu može zakomplicirati (ili čak potaknuti) bolesti o kojima ćemo govoriti kasnije. Određivanje protutijela na kandidate nije skupa dijagnostika. Prisustvo IgM protutijela (anti-candida IgM), koje nastaje u ranoj fazi imunološkog odgovora, govori o tome kako je sukob kandidate i imunološkog sustava *recentan* (svježe nastao). Njegova razina pada neovisno o prisustvu gljivice, a zamjenjuju ga druga protutijela poput IgG-a. Anti-candida IgA protutijela nastaju na sluznicama (probavni i urogenitalni sustav), pa ta pretraga dobro govori o jakom disbalansu crijevne flore, odnosno pretjeranom prisustvu kandidate u probavnom sustavu. Anti-candida IgG protutijelo nastaje kod kontinuiranog sukoba kandidate i našeg organizma. Kako IgG protutijela nastaju nakon prvog, IgM protutijela, iz ovog nalaza možemo shvatiti da se takav problem već zbiva neko vrijeme u organizmu. Protutijela protiv kandidate korisniji su nalaz od drugih metoda jer samo umnažanje kandidate može biti u ciklusima, odnosno u jednom trenu može biti naglašeno, a u drugom je trenu može biti relativno malo. Protutijela poput IgG-a ostaju visoka i u ovakvom slučaju. Nestaju tek nekoliko tjedana do mjeseci nakon što se razina kandidate vrati u normalu uz prestanak njenog većeg sukobljavanja s imunološkim sustavom. Stoga tek 2-3 mjeseca nakon

terapije možemo očekivati pad titra (odnosno količine) IgG i IgA protutijela.

Atopijski dermatitis i kandida

Atopijski dermatitis je kronična upalna bolest kože praćena crvenilom (eritem), svrbeži (pruritus), suhom kožom (kserozom) i povećanim transepitelnom gubitkom tekućine (povećan TEWL), te smanjenom otpornošću kože na infekcije mikroorganizmima. Atopičari po definiciji imaju razvijen alergijski tip odgovora i uglavnom imaju i druge alergijske tegobe, ili imaju povećanu šansu da ih razviju. Poseban članak ćemo jednom posvetiti ovoj bolesti koja nema jedan uzrok, već više zbrojenih uzroka. Neki od njih su mutacije gena za međustanične molekule kože ili molekule koje služe u obrani protiv mikroorganizama (defenzini), ali i općenito skretanje imunološkog sustava prema alergiji (tzv. Th2 skretanje). Bolest je i vrlo psihosomatske prirode, pa pogoršanje bolesti može biti izazvano zbog djelovanja perifernih živaca na imunološki sustav. Danas se, na žalost, promatra atopijski dermatitis isključivo kao upalnu bolest. Stoga se u relativno neuspješnoj terapiji atopijskog dermatitisa uglavnom koriste kortikosteroidi, sa svim svojim prednostima i manama. Glavna zamjerka kortikosteroida je odsustvo trajnijeg liječenja i rješenja faktora koji dovode do ove bolesti. No, medicinska znanost sve više uočava koliki je problem i infektivna komponenta. Osim problema s bakterijama, čini se kako kandida može imati negativni utjecaj na početak i razvitak bolesti, usmjerujući imunološki odgovor prema alergijskom tipu, smanjujući kapacitet obrane protiv drugih mikroorganizama i snažno pojačavajući upalni proces. Ona može izazvati i nagla pogoršanja (egzacerbacije) bolesti. Nezgoda s primjenom kortikosteroida je upravo u tome što trenutno rješava upalni proces, ali još više smanjuje otpornost protiv gljivica, izazivajući pogoršanje bolesti nakon ciklusa terapije. Prema našem iskustvu, pogotovo ako je osoba jako pozitivna na anti-candida IgG, upravo terapija protiv candidae može dramatično poboljšati stanje bolesti i spriječiti njeno ponavljanje i pogoršanje. Naravno, ovakvu terapiju trebaju pratiti i drugačiji pristupi, o kojima ću pisati u drugom članku.

Za stručnije ljude dajemo pregled nekih zanimljivijih znanstvenih radova koji govore na tu temu i koji se nalaze na kraju teksta.

Crohnova bolest i kandida

Crohnova bolest jedna je od upalnih bolesti crijeva. Može zahvatiti cijeli probavni sustav, od usta do anusa, no obično najviše pogađa debelo, te tanko crijevo. Premda joj ne znamo jasan uzrok, znamo da je najvjerojatnije uzrokovana nepravilnim i pretjeranim imunološkim odgovorom na vlastitu crijevnu floru, te vjerojatno i na neke proteine iz hrane. Bolest je vrlo ozbiljna i može toliko uništiti pojedini segment crijeva da se mora kirurški odstraniti. I o ovoj bolesti bit će riječi u nekim od budućih članaka. Danas se ova bolest obično liječi imunosupresivima, najčešće kortikosteroidima. Već je u samom početku zanimljiva činjenica kako određeni postotak pacijenata dobro odgovara na primjenu probiotika. Stoga je dosta napora bilo usmjereno i da uvidi koliko problema u toj bolesti može učiniti i kandida. Protutijela koja nastaju protiv pojedinih molekula i tvari iz kandidate mogu se otkiriti u mnogim pacijentima s Crohnovom bolešću. Takva protutijela razvijaju se i protiv kandidate i protiv kvasaca, zbog čega mnoge namirnice koje ga sadrže mogu postati štetne za pacijente s Crohnovom bolesti. Nastali imuni odgovor može pogoršati ili čak započeti proces bolesti. Nezgoda je sadašnje terapije što se u njoj koriste imunosupresivi koji pogoduju daljnjem razvoju kandidate u probavnom sustavu i dodatnom disbalansu crijevne flore. Premda liječenje kandidate sigurno nije jedini lijek ovoj višezročnoj bolesti, bilo bi dobro da se razmisli o mogućnosti ovakve terapije kod pacijenata kod kojih se laboratorijskim tehnikama utvrdi njeno prisustvo. Na kraju teksta nalazi se odabrani niz znanstvenih članaka koji govore o ovoj problematici.

Iritabilni kolon i kandida

Iritabilni kolon (engl. Irritable bowel syndrome, IBS) nije po definiciji upalna bolest, već stanje praćeno mnogim simptomima koji uključuju: pritisak u trbuhu, "nervoza" crijeva, osjećaj neugodne probave u crijevima i nadutost, izmjene faza zatvora (opstipacije) i proljeva, potreba za češćim ispražnjenjem crijeva (defekacijom), te osjećaj nepotpunog pražnjena crijeva. Neki od tih simptoma, ili svi, mogu biti prisutni. Kako bolest nije upalna, liječi se na drugačiji način, i dijagnosticira se upravo kroz odsustvo upale. Iritabilni kolon je i izraženo psihosomatska bolesti na koju znatno utječe stres. Liječenje iritabilnog kolona počiva na raznim principima. Interesantno, eterično ulje paprene metvice u kapsulama koristi se za liječenje ove bolesti, što je dokazano u više kliničkih studija.

Nusprodukti nastali metabolizmom i raspadom kandidate mogu potaknuti simptome iritabilnog kolona. No, za razliku od Crohnove bolesti, ne uzrokuju veću imunološku štetu pa i ne dolazi do upale i oštećenja tkiva. Nadalje, kandida može izazvati povećanu propusnost crijevne sluznice i time pojačati intoleranciju na pojedine proteine iz hrane. Možda je i to razlog zašto skupina pacijenata s ovim simptomima dobro reagiraju na probiotike. Osim biljaka koje djeluju protiv kandida, treba uključiti i druge pristupe, poput biljaka kao što je matičnjak koji djeluje spazmolitično na crijeva te niz mjera koji imaju za cilj razriješiti psihosomatsku pozadinu oov bolesti.

Na kraju teksta, radoznali preko drugih članaka mogu naučiti više o znanstvenim istraživanjima koji govore o toj temi.

Autizam i kandida

I dok kod prethodno navedenih bolesti postoji puno istraživanja koji potvrđuju ulogu kandidate u procesu njihovog nastanka ili pogoršanja, jedna od najkontroverznijih bolesti u kojima se kandida uključuje je autizam. Vrlo vjerojatno jer se radi o bolesti koja se promatra kroz prizmu neurologije i psihijatrije, a ne toliko kroz prizmu imunološkog problema i infekcije u probavnom sustavu.

Autizam je poremećaj neuralnog razvoja. Kod djece je karakteriziran odsustvom socijalnih interakcija (djeca ne komuniciraju s okolinom, smanjena je ili potpuno odsutna verbalna komunikacija). Informacije se loše procesiraju u mozgu i time djeca slabije uče uobičajene životne radnje i interakcije. Često se zbivaju i repetitivne radnje (ponavljanje iste radnje), a djeca su često i "odsutna" i uopće ne pokazuju komunikaciju sa stvarnim svijetom oko njih.

Puno je hipoteza stvoreno oko autizma, od toga kako se radi o genetski uvjetovanim kombinacijama mutacija na više gena, do ideja kako je riječ o dubokim neuralnim ili psihološkim oštećenjima nastalim zbog traumatskog rođenja ili nekih drugih razloga.

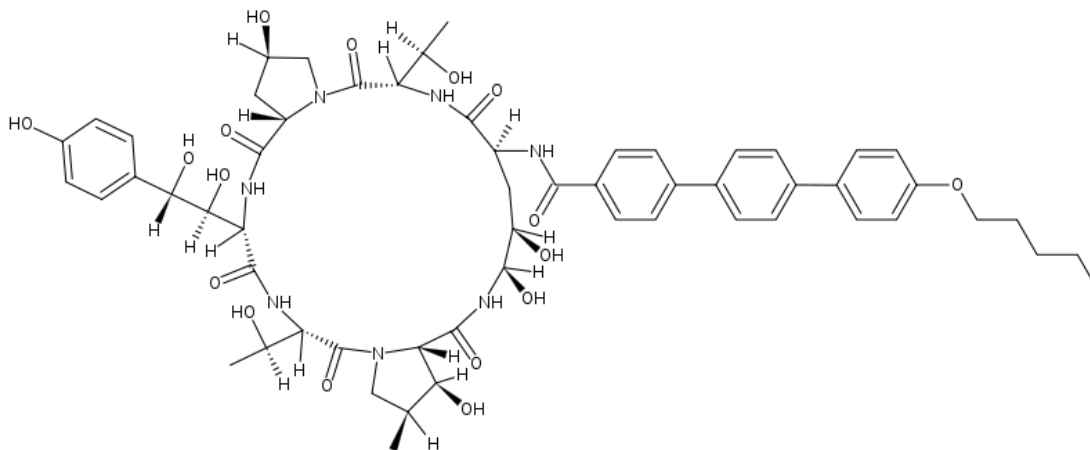
Kroz iskustva roditelja s autističnom djecom, pokušalo se utvrditi da li je moguće da neki dijelovi proteina (tzv. encefalitogeni peptidi) iz mlijeka ili pšenice mogu pogoršati ili čak uzrokovati autistični spektar problema. Takvi peptidi, nastali tijekom probave namirnica, u slučaju pretjeranog rasta kandidate i povećane propusnosti crijeva, dolaze u velikoj koncentraciji u krv i djeluju na moždane stanice smanjujući mogućnost procesiranja informacija. To nije pusta hipoteza: takvi peptidi su izolirani, dokazana im je mogućnost vezanja za stanice u mozgu, pa čak i utvrđena njihova prisutnost u mokraći

malih pacijenata. Ipak, ova teorija je kontroverzna i dočeka je "na nož" od strane službene psihijatrije. Možda bi trebalo razmisliti o toj mogućnosti, jer brojna iskustva i nekoliko objavljenih slučajeva govore u prilog kako djelovanjem protiv kandidate i izbjegavanjem navedenih namirnica može doći do poboljšanja u roku nekoliko mjeseci.

Lijekovi koji djeluju protiv kandidate

Medicina već dugo vremena poznaje lijekove koji djeluju protiv kandidate. Većina takvih lijekova djeluje na jednu molekulu, ergosterol, koja se nalazi u sastavu membrane gljivica i bez koje ne mogu opstati. Takvi lijekovi su:

- *inhibitori lanosterol 14-alfa-demetilaze*. To su lijekovi iz klase azola, najrašireniji na tržištu. Klotrimazol (Canesten), flukoznaol (Diflucan) i itrakonazol (Itrac) samo su neki od najpoznatijih molekula.
- *ergosterol vežući lijekovi* s također česti. Poznati su nistatin i amfotericin B.
- *inhibitori beta 1,3-glukan-sintaze* poput anidulafungin (Eraxis, Ecalta) i caspofungin (Cancidas) novija je klasa lijekova protiv gljivica, razvijena tek u ovom desetljeću).
- *inhibitori diobe gljivica* (griseofulvin).



Anidulafungin, lijek nove generacije protiv gljivica.

Premda se među sobom prilično razlikuju, većina ovih lijekova ima dosta mana. Uglavnom djeluju loše na jetru, pa se tijekom oralne terapije uvijek moraju kontrolirati jetreni enzimi. Njihov znatniji porast zahtijeva prekid terapije. Nadalje, oni često smetaju djelovanju drugih lijekova jer djeluju na enzime koji sudjeluju u razgradnji lijekova (citokrome). To je djelomično otklonjeno primjenom novih generacija lijekova poput

anidulafungina, koji se razgrađuju neovisno o tim enzimima, no primjena te klase lijekova kod nas još nije raširena.

Ljekovite biljke i eterična ulja koja djeluju protiv kandidate

Opasne, patogene gljivice ne muče samo ljude. One su veliki problem i cijelom biljnom carstvu. Stoga su biljke razvile cijeli arsenal biokemijskih spojeva koji odlično djeluju protiv gljivica. Dapače, mnogi današnji lijekovi protiv gljivica su direktno izolirani iz drugih mikroorganizama ili su bili inspirirani prirodnim spojevima.

Među njima se nalaze i eterična ulja. Kao vrlo malene molekule one jednostavno ulaze u kandidu, te vjerojatno djelujući na njenu membranu, izazivaju njezinu smrt. Eterično ulje čajevca postalo je planetarno poznato upravo zbog izvrsnog djelovanja protiv gljivica, uključujući i kandidu. No, nije jedino. Klase spojeva koje djeluju dobro protiv kandidate su fenoli i alkoholi iz eteričnih ulja. O tome govori vrlo velik broj znanstvenih radova. Najpoznatiji su:

Eterična ulja bogata karvakrolom. Među njima je najpoznatije ulje origana, i to vrste ***Origanum compactum*** iznimno bogate karvakrolom, te naše vrste **primorskog vriska** (*Saturea montana*), također bogate ovim spojem. Eterična ulja s karvakrolom agresivna su za kožu i sluznicu, tako da se rijetko koriste u lokalnoj primjeni u većoj koncentraciji. Zato se koriste u prikladnoj dozi (75-200mg/dozi) oralnim putem u obliku kapsula kod pretjeranog rasta kandidate u probavnom sustavu. Ovakva ulja mogu propisati isključivo profesionalci, nestručna primjena može biti opasna upravo zbog iritacije sluznice probavnog sustava.



primorski vrisak,
Saturea montana

Eterična ulja bogata timolom, poput **timijana kemotip timol** (*Thymus vulgaris*) i **ajovana** (*Trachyspermum ammi*). Kao i eterična ulja s karvakrolom, koriste se vrlo oprezno i u prikladnoj dozi, obično zajedno s eteričnim uljima s karvakrolom.

Eterična ulja bogata eugenolom. Eugenol je također fenol, a eterična ulja posebno bogata tim spojem su **pupoljak i list klinčićevca** (*Eugenia caryophyllata*) i **list cimetovca** (*Cinnamomum verum*). Ova su ulja vrlo svestrana: koriste se u kombinacijama s uljima s karvakrolom i oralnim putem, te kod infekcija kože i sluznice u kombinaciji s uljima



klinčićevac, *Eugenia caryophyllata*

poput čajevca i palmarose. I kod njih je potreban oprez zbog iritativnog djelovanja. Odlična su kod gljivičnih infekcija ustiju, gdje se zajedno s čajevcem koriste za mućkanje u ustima.

Eterična ulja bogata karvonom iznenađujuće dobro djeluju protiv kanidida vrsta. Biljka bogata karvonom, **kim** (*Carum carvi*), svima je poznati začim, ali i ljekovita biljka koje se koristi kod meteorizma (nadutosti). Kako je nadutost često posljedica disbalansa crijevne flore, možda je tek nakon otkrića djelovanja ove biljke protiv kandidate postala jasnija tajna njene ljekovitosti. Kim kao infuz ili tinktura, ali i njegovo eterično ulje koristan su dodatak fenolnim uljima, pogotovo kada kandida uzrokuje probavne tegobe poput iritabilnog kolona. Premda se svrstava među eterična ulja s ketonima, njegova upotreba je sigurna. Na žalost, u današnje vrijeme ovo eterično ulje odveć je malo korišteno u praksi.

Eterična ulja bogata terpinen-4-ol-om, poput **čajevca**, ali i nekih drugih vrsta roda *Melaleuca*. Uglavnom se koristi izvana (gljivične infekcije kože), ali i kod vaginalnih infekcija kandidom u obliku vagitorija (vaginaleta). Ponekad se koristi i oralnim putem, ali obično u kombinaciji s fenolnim uljima kod sistemske kandidijaze i pretjeranog rasta kandidate. U vagitorijima se koriste u dozi do 200mg, ovisno o tome da li se kombiniraju s nekim drugim eteričnim uljima.

Eterična ulja bogata geraniolom. Geraniol je alkohol vrlo ugodnog mirisa (tip ruža), prisutan u vrstama **palmarosa** (*Cymbopogon martinii* var. *motia*), raznim vrstama **geranija** (*Pelargonium* sp.) te **timijanu kemotip geraniol** (*Thymus vulgaris*). Ova ulja



metvulja, *Monarda fistulosa*

iznimno se djelotvorna, uglavnom se miješaju (kombiniraju) s čajevcem, a gotovo isključivo se koriste za vanjsku primjenu na koži i sluznici te kod vaginalnih infekcija. Oralnim upotreba nije uobičajena. U vrste bogate geraniolom ubrajamo i **metvulju** (*Monarda fistulosa*). Za ovo ulje kažemo kako samo po sebi ima pravu sinergijsku kombinaciju kemijskih spojeva koje ubijaju gljivice: to je alkohol geraniol, te fenol timol. I ono se koristi kod gljivičnih infekcija kože i sluznice.

Eterična ulja bogata cineolom češće se koriste za dišne tegobe. Sam 1,8-cineol ima skromno djelovanje protiv gljivica, osim ukoliko eterično ulje uz cineol ne sadrži i spojeve koji pojačavaju njegov protugljivični učinak. Jedno od poznatijih ulja s cineolom koje djeluje protiv gljivica je **lovor** (*Laurus nobilis*). Ono se ne koristi oralnim putem, već samo za vanjsku primjenu u kombinacijama s čajevcem i palmarosom.

Osim eteričnih ulja, postoje i biljke koje sadrže tvari koje djeluju protiv gljivica. Tradicionalna namirnica naših krajeva, **češnjak** (*Allium sativum*) sadrži niz sumpornih spojeva kao što su aliin, dialil sulfid i S-alil-cistein. Ti spojevi su iznimno djelotvorni, no upotreba češnjaka ima i dobro poznate nedostatke. Osim ljutog okusa i neugodnog mirisa zbog čega i izaziva karakterističan zadržak nakon uzimanja, češnjak lako nadraži sluznicu želuca. 5-hidroksi-1,4-naftokinon (juglon) ljekoviti je spoj iz **crnog oraha** (*Juglans nigra*). Crni orah je sjevernoamerička biljka i srodnik je našeg običnog oraha. Postao je popularan kroz programe antiparazitne dijete te kao jedno od pomoći u liječenju zloćudnih bolesti. Navedeni spoj vrlo je efikasan protiv gljivica. Koristi se tinktura lista crnog oraha. Berberin iz sjevernoameričke biljke ***Hydrastis canadensis*** posjeduje slična svojstva. Zanimljivo, arbutin iz **medvjete** (*Arctostaphylos uva ursi*) također djeluje protiv kandidate. Njena upotreba kod urinarnih infekcija daleko je poznatija od djelovanja protiv kandidate.

Prema našem iskustvu, upravo su eterična ulja bogata karvakrolom i timolom dobra kod pretjeranog rasta kandidate u probavnom sustavu te kod sistemskih infekcija i više ih volimo koristiti od drugačijih tipova ekstrakata.



Hydrastis canadensis

Kakvi se oblici ljekoviti biljaka koriste u fitoterapiji?

Za vulvovaginalne kandidijaze koriste se vagitoriji s čajevcem, palmarosom te uljima tamanu-a ili macerata kantariona. Kod pretjeranog rasta kandidate koriste se ili tinkture navedenih biljaka ili oleokapsule s aktivnim sastojcima eteričnih ulja. Samopropisivanje ovakvih preparata nije mudro, već se uvijek posavjetujte sa stručnom osobom.

Anti-kandida dijeta i probiotici

Povećanjem učestalosti bolesti i tegoba u kojima učestvuje kandida, na internetu se pojavio cijeli niz savjeta kako se prirodno riješiti kandidate. Većina sugestija bazira se na dva principa, dijeta i upotreba probiotika.

U **anti-kandida dijeti** izbjegava se veći unos slatkih namirnica (sokovi, slatkiši i kolači...), te izbjegavanje većih količina lako probavljivih ugljikohidrata poput tjestenina. U toj dijeti ne koriste se niti proizvodi s kvascima, jer kvasci sadrže strukture slične kandidi, što dodatno može potaknuti sukob imunološkog sustava i kandidate. Anti-kandida dijeta je vrlo restriktivna i uglavnom bude veliki teret većini ljudi jer mnogo današnjih namirnica sadrži kvasce, a i većina namirnica sadrži šećer i lako probavljive ugljikohidrate. Djelotvorna je, pogotovo kod žena koje imaju problema s vaginalnom kandidijazom, a koje su do tada u prehrani konzumirale puno ugljikohidrate. No, anti-kandida dijeta nije čarobni štapić i ne garantira potpuno rješavanje problema pretjeranog rasta kandidate. Stoga se koriste i drugi načini terapije, najčešće primjenom probiotika i ljekovitih biljaka i eteričnih ulja.

Primjena **probiotika** nije novijeg datuma. Već se skoro cijelo stoljeće zna kako postoje bakterije koje su neophodne našem organizmu, prije svega zbog zdravlja probavnog sustava. Često smo nesvjesni toga kako u i na sebi nosimo deset puta veći broj bakterija no što je broj naših vlastitih stanica. Nekoć su se probiotici isključivo koristili u medicinskoj primjeni, no prigrlila ih je prehrambena industrija i kroz spretni marketing učinila dijelom svojih fermentiranih proizvoda kojima je namjena poboljšanje rada probavnog sustava. Prvo je stvarno pitanje koliko živih ili *vijabilnih* bakterija doista bude u takvim proizvodima. Industrijski proces proizvodnje, skladištenje, upotreba konzervansa, sve to smanjuje broj probiotičkih mikroorganizama u proizvodu. Stoga se za stvarnu kliničku primjenu koriste dva tipa proizvoda:

- fermentirani proizvodi (na kozjem i kravljem mlijeku, sojinom mlijeku, cikli, mrkvi...) s visokom brojem živih mikroorganizama.
- suhi gotovi proizvodi (kapsule, tablete, praškovi) koji sadrže visok broj *liofiliziranih* (hladno sušenih) mikroorganizama koji su u inaktivnom stanju, a oživljavaju u vodenom okolišu probavnog sustava.

Danas u upotrebi dominiraju rodovi *Lactobacillus* i *Bifidobacter*. Primjena probiotika,

premda sigurna, ima svoje dvojbe. Naime, svatko od nas ima svoju floru i svoj vlastiti omjer brojnih vrsta mikroorganizama. Umjetno unošenje jednog roda može izazvati disbalans flore, na korist jedne vrste a štetu druge. **Opisano je kako pretjerana upotreba vrsta roda *Lactobacillus* može biti loša zbog stvaranja nusprodukata njenog metabolizma.** Stoga se kod primjene bakterija ovog roda koriste i pripravci roda *Bifidobacter* kako bi se osigurala kakva-takva ravnoteža među bakterijama u probavnom sustavu. Nadalje, ljudi koji su intolerantni na mliječne proteine trebaju paziti da kod unosa fermentiranih proizvoda oni ne budu na mlijeku, već na drugim podlogama, npr. soji. Probiotici se uvijek moraju uzimati kroz duže vrijeme.

Zahvale

*Zahvaljujem **dr. Ani Lapčević** iz savjetovališta JGL i **dr. Tamari Stević** iz poliklinike Simbex na dosadašnjoj suradnji, te na znanjima i iskustvima koja su djelila s nama. Zahvaljujem i **dr. Milijani Selaković** iz Klinike za autizam u Beogradu na inspirativnom predavanju gdje smo upoznali neke od aspekata tih problema, te **dr. Marijani Marangunić**, psihijatrici, sada već u mirovini, koja uvijek voli podijeliti osobna iskustva u radu s autizmom.*

*Zahvaljujemo i **dr. Anki Dorić**, savjetnici u Poliklinici Virogena, na uzajamnom učenju i suradnji.*

Korisni linkovi

Savjetovanja o primjeni eteričnih ulja i ljekovitih biljaka i njihova nabava.

Centar Cedrus, Ilica 11

www.centarcedrus.hr www.centarcedrus.com

Testiranje na D-arabinitol kao dio funkcijske dijagnostike, te ispitivanje na intolerancije i alergije (IgG4 i IgE profil).

Poliklinika Simbex, dr. Tamara Stević

www.simbex.hr

Serološko testiranje na kandidu (anti-candida IgG i IgM)

Poliklinika Stela, www.poliklinika-stela.hr

Poliklinika Analiza, www.poliklinika-analiza.hr (također i analiza intolerancija)

Proizvođači svježih fermentiranih proizvoda s probioticima

MarinaLab <http://com.hok.hr/web/marinalab/>

Vals www.vals.hr

**Popis zanimljivijih znanstvenih radova koji govore o povezanosti
kandide i opisanih bolesti**

ATOPIJSKI DERMATITIS I CANDIDA

Framing the future of antifungals in atopic dermatitis. **Nikkels AF, Piérard GE.**, *Dermatology*. 2003;206(4):398-400. Review

Atopic dermatitis and fungi. **Faergemann J.** *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct;15(4):545-63. Review

Candida albicans-specific lymphoproliferative and cytokine (IL-4 and IFN-gamma) responses in atopic eczema dermatitis syndrome. Evidence of CD4/CD8 and CD3/CD16+CD56 ratio elevations in vitro. **Kosonen, Jan / Luhtala, Marko / Viander, Markku / Kalimo, Kirsti / Terho, Erkki O / Savolainen, Johannes** , *Experimental dermatology*, 14 (7), p.551-558, Jul 2005

An assessment of the role of Candida albicans antigen in atopic dermatitis. **Morita, E / Hide, M / Yoneya, Y / Kannbe, M / Tanaka, A / Yamamoto, S** , *The Journal of dermatology*, 26 (5), p.282-287, May 1999

Pityrosporum and Candida specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. **Savolainen, J / Lintu, P / Kosonen, J / Kortekangas-Savolainen, O / Viander, M / Pène, J / Kalimo, K / Bousquet, J** , *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 31 (1), p.125-134, Jan 2001

IFN-gamma plays a dominant role in upregulation of Candida-specific IgE synthesis in patients with atopic dermatitis. **Kimura, M / Tsuruta, S / Yoshida, T** , *International archives of allergy and immunology*, 122 (3), p.195-199, Jul 2000

The importance of CD54 and CD86 costimulation in T cells stimulated with Candida albicans and Dermatophagoides farinae antigens in patients with atopic dermatitis. **Kawamura, M S / Aiba, S / Tagami, H** , *Archives of dermatological research*, 290 (11), p.603-609, Nov 1998

Candida albicans mannan- and protein-induced humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. **Savolainen, J / Kosonen, J / Lintu, P / Viander, M / Pène, J / Kalimo, K / Terho, E O / Bousquet, J** , *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29 (6), p.824-831, Jun 1999

Atopic Dermatitis and Fungi -- Faergemann 15 (4): 545 -- *Clinical Microbiology Reviews* [242K] Mar 2009.

Candida albicans and atopic dermatitis. **Savolainen, J / Lammintausta, K / Kalimo, K / Viander, M** , *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 23 (4), p.332-339, Apr 1993

Atopic dermatitis in adults: evaluation of peripheral blood mononuclear cells proliferation response to Staphylococcus aureus enterotoxins A and B and analysis of interleukin-18 secretion. **Orfali, Raquel Leão / Sato, Maria Notomi / Takaoka, Roberto / Azor, Mayce Helena / Rivitti, Evandro Ararigbóia / Hanifin, Jon M / Aoki,**

Valéria , *Experimental dermatology*, 18 (7), p.628-633, Jul 2009

CROHNOVA BOLEST I CANDIDA

[Candida albicans colonization and ASCA in familial Crohn's disease.](#) **Standaert-Vitse, Annie / Sendid, Boualem / Joossens, Marie / François, Nadine / Vandewalle-El Khoury, Peggy / Branche, Julien / Van Kruiningen, Herbert / (...) / Colombel, Jean-Frédéric** , *The American journal of gastroenterology*, 104 (7), p.1745-1753, Jul 2009

[Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies \(ASCA\) of Crohn's patients crossreact with mannan from other yeast strains, and murine ASCA IgM can be experimentally induced with Candida albicans.](#) **Schaffer, Thomas / Müller, Stefan / Flogerzi, Beatrice / Seibold-Schmid, Beatrice / Schoepfer, Alain M / Seibold, Frank** , *Inflammatory bowel diseases*, 13 (11), p.1339-1346, Nov 2007

[Serum and salivary IgA antibody responses to Saccharomyces cerevisiae, Candida albicans and Streptococcus mutans in orofacial granulomatosis and Crohn's disease.](#) **Savage, N W / Barnard, K / Shirlaw, P J / Rahman, D / Mistry, M / Escudier, M P / Sanderson, J D / Challacombe, S J** , *Clinical and experimental immunology*, 135 (3), p.483-489, Mar 2004

[\[Anti-glycan antibodies establish an unexpected link between C. albicans and Crohn disease\]](#) **Sendid B, Jouault T, Vitse A, Fradin C, Colombel JF, Poulain D.** *Med Sci (Paris)*. 2009 May;25(5):473-81. Review. French

AUTIZAM I CANDIDA

[Autism and Pervasive Developmental Disorders](#), Cambridge University Press, 2007, 2nd Edition, Series: Cambridge. **Mitchell, W.G.** , *European Journal of Paediatric Neurology*, 12 (4), p.351-352, Jul 2008

[Is There any Research to Support a Gluten- and Casein- Free Diet for a Child that is Diagnosed with Autism?](#) **Cunningham, E. / Marcason, W.** , *Journal of the American Dietetic Association*, 101 (2), p.222-222, Feb 2001

[Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders.](#) **Bartz, Jennifer A / Hollander, Eric** , *Progress in brain research*, 170, p.451-462, Jan 2008

[Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, Chlamydia pneumoniae and Streptococcus group A.](#) **Vojdani, A / Campbell, A W / Anyanwu, E / Kashanian, A / Bock, K / Vojdani, E** , *Journal of neuroimmunology*, 129 (1-2), p.168-177, Aug 2002

[The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report.](#) **Hsu, Chia-Lin / Lin, C-Y / Chen, Chia-Lin / Wang, Chin-Man / Wong, M-K** , *Chang Gung medical journal*, 32 (4), p.459-465, Jul 2009

IRITABILNI KOLON I CANDIDA

[Yeast metabolic products, yeast antigens and yeasts as possible triggers for irritable bowel syndrome.](#) **Santelmann, Heiko / Howard, John McLaren** , *European journal of*

gastroenterology & hepatology, 17 (1), p.21-26, Jan 2005

The role of *Candida albicans* in the pathogenesis of food-intolerant irritable bowel syndrome. **Shepherd, C** , *Postgraduate medical journal*, 69 (807), p.80, Jan 1993

Treatment of abnormal gut flora improves symptoms in patients with irritable bowel syndrome **Faber, S.M.** , *The American Journal of Gastroenterology*, 95 (9), p.2533-2533, Sep