

**SZENT-GYÖRGYI ALBERT ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, SZEGED**

**CANDIDA GUILLIERMONDII FERTÖZÖTTség A NAGY
MENNYISÉGÜ TRANSZFUZIOT KAPOTT BETEGEK
ESETÉBEN ÉS AZ EGÉSZSÉGES POPULÁCIÓBAN**

Készítette:

Dr. Karuczka Antalné
vegyész
Városi Kórház Vérellátó Állomás
Karcag



KARCAG, 1991.

	Tartalomjegyzék	
1.	Bevezetés	3
2.	Irodalmi áttekintés	5
2.1.	A Candida guilliermondii előfordulása	5
2.2.	Szerológiai vizsgálatok a candidiasisban.	11
2.3.	Candida guilliermondii szerológiája.	14
3.	Saját vizsgálatok	17
3.1.	Anyag és módszer	17
3.1.1.	A vizsgálatokhoz használt anyagok	17
3.1.2.	Vizsgálati módszerek	17
3.1.2.1.	Agglutinációs próba	17
3.1.2.2.	Csöpprecipitációs próba	19
3.1.2.3.	ELISA vizsgálat	19
3.2.	Vizsgálatok kivitelezése	20
3.2.1.	Véradó donorok szűrővizsgálatai	20
3.2.2.	Candida guilliermondii antigén specifitásának vizsgálata.	21
3.2.3.	A pikkelysömörös betegek vizsgálatai	21
3.2.4.	Malignus hematológiai betegek vizsgálatai	23
3.2.5.	A hemodializált betegek szűrővizsgálatai	23
3.2.6.	A vesetranszplantáción átesett egyének vizsgálatai.	24

3.3. Vizsgálati eredmények.	24
3.3.1. Véralók szérumának vizsgálati eredményei.	24
3.3.2. A Candida guilliermondii antigén specifitásának igazolása.	28
3.3.3 A psoriasis vulgaris-os betegek szűrővizsgálati eredményei	30
3.3.4. A haematológiai betegek szűrővizsgálati eredményei.	34
3.3.5. A hemodializált betegek szűrővizsgálatai	36
3.3.6. A vesetransplantáción átesett egyének szűrővizsgálati eredményei.	48
3.4. A vizsgálatok értékelése	50
3.4.1. Statisztikai elemzések eredményei	54
4. Összefoglalás	58
Irodalom	61

1. Bevezetés

Az egészségügy feladatai között egyre nagyobb teret foglalnak el a gombás megbetegedések, melyek 3 nagy csoportba sorolhatók: dermatomycosisok, systemás mycosisok és mycotoxicosisok.

A legnagyobb gondot a systemás mycosisok okozzák, mivel diagnosztizálásuk nehézkes, a szerológiai vizsgáló módszerek nem eléggé specifikusak, különösen vonatkozik ez a *Candida* család által kiváltott megbetegedésekre.

Az első humán sarjadzó gombás megbetegedésekről 1839-ben számláltak be, míg az állatokra vonatkozó első megállapítások 45-50 évvel későbbre tehetők.

Több külföldi szerző [3,12,79] és az "Angol kórokozó gomba névmutató" [2] szerint a több mint 80 *Candida* species közül a *Candida albicans*-on kívül csak néhány az mely a humán területen is ismert. Ezek az emberi szervezet számára különböző erősségben patogének [23] mint a: *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* és a *Candida stellatoidea*.

ANGUS és mts-i 1973-ban [5] megállapították, hogy a szarvasmarhákban a vékonybél és a belfodri nyirokcsomók a fertőzés igen fontos kapui lehetnek a systemás mycosisok kialakulásában.

SUTKA és SOOS [64] tenyészbikák *Candida guilliermondii* fertőzöttségénél tenyésztési és kórszövettani vizsgálatokkal mutatták ki a gomba jelenlétét a belfodri nyirokcsomókban és egyéb szervekben.

A Candida guilliermondii fertőzöttség kimutatásának szerológiai módszerét szarvasmarhákön először SUTKA dolgozta ki 1978-ban [65].

A szerzővel együttműködve 1985-ben kezdtük meg a Candida guilliermondii fertőzöttség humán területeken való előfordulásának és klinikai jelentőségének elemzését.

Célkitűzésünk volt, hogy a Candida guilliermondii antigénnel szemben képződött antitest választ vizsgáljuk egészséges embereken és nagymennyiségű transzfúziót kapott betegeknél.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A Candida guilliermondii előfordulása

Az emberre kórokozó sarjadzó gombák közül az egyik legrégebben ismert a Candida guilliermondii, melyet először 1912-ben izoláltak bronhitises ember köpetéből [63]. Az állatgyógyászatban először a Candida guilliermondii által okozott candidiasis kórokozóját elpusztult juhok lépéből, veséjéből, májából, agyából mutatták ki 1959-ben HAUPTMAN és mts-i [25] tenyésztéssel és szöveti festéssel.

1962-ben a tehenek méhgyulladását kísérő [24] Candida guilliermondii fertőzöttséget észleltek, míg a szarvasmarhák vetélésénél 1967-ben számoltak be más-más szerzők Candida guilliermondii fertőzöttségről [30]. A tögygyulladásnál a Candida guilliermondii szerepét több szerző is hangsúlyozza. [43,58,53].

1988-ban japán szerzők [51] szerint a látszólag egészséges szarvasmarhák levágása után a tejmirigyekből 40 %-ban Candida specioseket izoláltak, melyek közül a Candida guilliermondii 17,7 %-ban volt jelen szemben a Candida albicanssal melynek előfordulási aránya csak 8,9 %-os volt.

Hazánkban először 1977 és 1978-ban SUTKA és munkatársai [62,63] izoláltak bika ondóból és más szervekből Candida guilliermondiit. Sutka 1988-ban a tenyészbikák központi idegrendszeri fertőzéséről számol be [72]. A Candida guilliermondii fertőzöttséget serológiai kórszövettani és tenyésztési vizsgálatokkal egyaránt igazolta.

Japánok irták le [4], hogy 1985-86-ban tej-termelő tehénfarmokon végeztek mycológiai vizsgálatokat, amidőn a Candida stellatoidea és a Candida krusei mellett Candida guilliermondii is izoláltak egészséges tehenek tögyéről, tejből és faecesből is. A fertőzöttség nyáron gyakoribb volt mint tavasszal. Az alomnak használt fűrészporban a Candida guilliermondii minden farmon kitenyészthető volt.

1965-ben lovak bórgranulómáiból is izoláltak Candida guilliermondii [50]. 1991-ben a Canadában megtartott ISHAM congresszuson SUTKA számolt be arról, hogy libák nemiszervéből izolált Candida guilliermondii [73].

1972-ben MINTZLAFT és mts-i kimutatták a Candida guilliermondii jelenlétét hentesárukban is [42]. 1988-ban BERGER és mts leírják, hogy fertőzött citrom juice útján is létrejöhet parenterális infekció .Erre egy korházi epidemiológiai vizsgálat derített fényt [9].

Humán kórképekben is igen sok esetben mutattak ki Candida guilliermondii: vakbélből [7], szemfertőzések [56], bőrfekélyekből [59], húgyúti infekcioknál [45], szivbelhártya gyulladás esetében [78], leukémiáknál [11].

1984-ben CAMPO és mts-i lábszár viszérgyulladás utáni 40 bőrfekély közül 7 esetben találtak Candida guilliermondii fertőzést [14].

Hallójárat gyulladásánál az *Aspergillus* specíeseken kívül Candida parapsilosos és a Candida guilliermondii is izolálható volt [15].

CANNO [32] számol be arról, hogy gomba vizsgálatokat végeztek a Chiba University Hospital ambuláns és bennfekvő betegeinél 1987 jan-dec. közötti időszakban. A vizsgálatokat vizeletből, hüvelyváladékból, köpetől, székletből és

vérből végezték. A Candida albicans a bennfekvő betegek közül szinte minden mintából kimutatható volt. A Candida guilliermondii és a Candida parapsilosis csak vérből volt izolálható. A kórházban bennfekvő betegek vagy műtéten estek át, vagy immunhiányos állapotban voltak, vagy széles spektrumú antibiotikum kezelésben részesültek.

Az idős emberek baktériumokkal, gombákkal szembeni ellenállóképesége gyengébb mint a fiatalabb korosztályé. Ezt vizsgálták Tokióban 1972 és 1986 között 2-2 éves periodusokban. A sarjadzó gombák előfordulása erősen növekedett az idős embereknel az 5 periodus alatt, 1,5%-ról 7,4%-ra. Az első időszakban a Candida albicans a Candida tropicalis és a Candida /torulopsis/ galabrata voltak leggyakrabban izolálhatók, míg a vizsgálatok végső szakaszaiban csökken a Candida albicans és növekszik a Candida parapsilosis és a Candida guilliermondii előfordulási aránya. A gombák leggyakrabban intravénás katéterek alkalmazása esetén, malignus haematológiai betegségeknél, tumorelleses chemotherápiák során fordultak elő [1].

Azoknál a betegeknél akiknél a chronicus mucocutan candidiasis vagy paronochia áll fenn, valamint akiknél a köröm gombásodása elsődleges és periferiás vasculitisben, vagy Cushing-syndromában szenvednek, significansan pathogénnek kell kezelni a candidiasist írják le HAY és munkatársai [26].

Malayziában 2153 esetben végeztek hüvelyváladék vizsgálatot terhes és nem terhes nőkön. A tenyésztéssel többfajta Candida species volt izolálható a Candida albicanson kívül, mint a Candida guilliermondii is, bár a szerzők csak a Candida albicansst tekintik patogénnek [49]. LOPEZ és munkatársai 1984-ben 600 először jelenkező

nőbetegnél végeztek hüvelyváladék vizsgálatot, közülük 261 esetben tudtak *Candida* speciést izolálni. A fertőző ágens 67,7%-a *Candida albicans* volt, de 0,8%-ban a fertőzés forrásaként szerepelt a *Candida guilliermondii* is [41].

Többen is beszámolnak arról, hogy a malignus hematológiai betegségben szenvedők is igen fogékonyak a bakteriális és gombás fertőzésekre. Holland szerzők írják le, hogy az általuk vizsgált 171 malignus haematológiai beteg közül 142 szenvedett bakteriémiában vagy candidémiában. A mortalitás a fertőzés kezdeti első hetében 20% körül volt, de a betegség előrehaladtával a 39%-ot is elérheti [29].

BRUNN és munkatársai 1988-ban írják le, hogy 1981-85 között hematológiai betegségben szenvedő 16 beteg közül 11 esetben állapítottak meg candidémiát. A kezelések során csak 3 esetben jegyezték fel klinikai javulást, 5 esetben pedig csak a halál után lehetett igazolni a *Candida* fertőzést. [13].

A candidémia halál utáni igazolására került sor sajnos egy 24 éves férfi esetében is. Lázás állapotában testszerte erithémák és purpurák alakultak ki. A mikrpszkópos KOH-os vizsgálatok során pseudohyphát és sporát találtak. A halál után a vérből *Candida guilliermondii*t a bőrszövetből *Candida albicans*t és *Candida tropicalis*t izoláltak [27].

FITZGERALD, E.J. és COBLENTZ, C. 1988-ban leukémiában szenvedő 4 beteg candida infekciójáról számol be. A candidiásis diagnózisának felállításához mind a négy esetben CT és ultrasonographia módszereket is használtak. A máj mind a négy esetben, a lép és a vese két-két esetben volt érintett [20].

Egyes szerzők a malignus hemetológiai betegek lázas állapotainál vizsgálták az egyének szájflóráját. Az antimikrobiális kezelés kezdete előtt 83%-ban "normál szájflóra" volt jelen. Az antimikrobiális kezelés során a kezelés 7. napján a "normál szájflóra" 7%-ra csökkent és előtérbe kerültek a patogén mikroorganizmusok. A *Candida* speciesek száma 72%-ról 92%-ra emelkedett. Malignus haematológiai esetekben a szájüreg is lehet a septicémia forrása [10].

A gombás fertőzésekre az immunhiányos betegségekben szenvedő betegek igen nagy százaléka érzékeny.

FISCHERMAN és munkatársai a [X. ISHAM congresszus] e témakörből mutatták be munkájukat 1988-ban. AIDS-ben szenvedő betegeken végeztek vizsgálatokat akiknél 53%-ban mutattak ki gombás körömváltozásokat/normál contr5%/. Fonális és élesztőgombás elváltozások egyaránt előfordultak. Az élesztőgombák közül a *Candida guilliermondii* is izolálható volt [19].

Több szerző is beszámolt arról, hogy a krónikus uremiás dializált betegek, akik az "uremiás toxinok" immunsupresszív hatása alatt állnak, és csökkent a celluláris immunreaktivitásuk és a fagocita aktivitásuk [6], szintén ki vannak téve a gombás fertőzéseknek .

EISENBERG és munkatársai 1980-83 között peritoneális dialisisen átesett 74 beteg közül 11-nél mutattak ki candidiasist . Az izolált törzsek: *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida guilliermondii* és a *Candida tropicalis* voltak. Mind a Ketokonazol, mind az Amphotericin-B kezelés eredménytelen volt. Minden paciensenél el kellett távolítani a katétert és át kellett térni a hemodialízisre [18].

PEREIRO és munkatársai hemodializált betegeken végez

tek mycológiai vizsgálatokat, szem, orr, torok, végbél, hüvely és himvessző váladékából ambulanter dialízisre járó 16 paciensenél. Közülük 11 esetben észleltek pozitív eredményt. 10 esetben Candida parapsilosis, 5 esetben Candida krusei, 4 esetben Candida albicans, 3 esetben Candida guilliermondii és 2 esetben más élesztőgombát izoláltak [52].

CLERCK és munkatársai 47 éves évek óta hemodializált férfi esetéről írnak, akinél először az egyik, majd a másik csuklóján daganatos elváltozást észleltek. A röntgen felvétel a progresszív arthritis képét mutatta. Indomethacin és steroid terápiát alkalmaztak eredmény nélkül. A felgyülemlett folyadékot lecsapolták. A sárgás folyadékból Candida parapsilosis tenyésztett ki, a beteg Ketoconazol terápiára gyógyult [16].

2.2. Szerológiai vizsgálatok a candidiasisban.

A serológia rövid ideje a systemás mycozisos diagnosztikájában szinte nélkülözhetetlen vizsgálati módszerre vált.

SEEBACHER, C. 1977-ben 1-20 hetes "pelenkadermatitises" csecsemőknél vizsgálták az agglutinációs ellenaanyag titerének alakulását. A "pelenkadermatitises" csecsemők agglutinációs titere szignifikánsan magasabb értéket mutatott a kontroll csoporthoz képest, függetlenül attól, hogy a tenyésztés eredménye pozitív volt vagy sem. 72 anya-gyermek agglutinációs titerét hasonlították össze a születést követően az 1-5 hét és 6-10 hét közötti intervallumban. [57].

Az immunszuppresszív hatásnak kitett betegek candidiázisának gyakorisága és az elhaltak száma az utóbbi időben megnövekedett. A sikeres antifungális terápia elsődleges feltétele az invazív infekció korai kimutatása. Mivel nincsenek specifikus tünetek a pozitív tenyésztés önmagában nem diagnosztikai értékű, ezért a szerológiai módszerek nélkülözhetetlenek.

WEGMANN által összeállított "Medical Mycology a Practical Guide" -ban általános elvként írja le hogy a szerológiai vizsgálatokat az elsődleges klinikai vizsgálatokkal párhuzamosan kellene beindítani.

A candida-serológia magába foglalja a sejtfal antigén elleni antitestek és a sejt protein antigénje elleni antitest kimutatását is .

A rizikó csoportba tartozó betegek szerológiai felügyeletét tartja elsődlegesnek, ezen betegek esetében nem

szükséges a kombinált differenciált szerológiai teszt. Az általában használt igen érzékeny IgM specifikus szeroreakció detektálása elegendő [79].

FÖLDES és munkatársai az ellenanyag kimutatást nem tartják megfelelőnek az immunszuppresszív hatásnak kitett betegek eseteiben. Ilyenkor a keringő candida antigén meghatározását vélik inkább diagnosztikus értékűnek [21].

Az immunszuppresszív hatásnak kitett paciensek esetében a precipitációs ellenanyag titervizsgálatok megbízhatónak bizonyultak, ritkán fordult elő fals pozitív eredmény [52]. Mások leírják, hogy az alacsony precipitációs titer nem jelenti automatikusan, hogy nincs infectió. Az alacsony ellenanyag titer jelzője lehet a betegség kiterjedésének, valamint, hogy a beteg immunológiailag képes reagálni az antigénre [12].

1976-ban KELLER és munkatársai immunsuppresszív kezelésben részesített 30 beteg mycológiai vizsgálatát végezték el és ezzel egyidőben 4 különböző eljárással határozták meg a betegek Candida ellenanyag titerét. A tenyésztésnél significansan magasabban volt a Candida faj előfordulása.

Az agglutinációs és a komplementkötési vizsgálatok titerértékei nagyobb gyakorisággal voltak pozitívak azoknál, akiknél a tenyésztés eredménye is pozitív volt. A precipitációs antitestek pozitivitása korrelációban volt a tenyésztési eredményekkel. A szerzők megállapították, hogy az immunszuppresszív kezelésben részesített betegeknél gyakrabban kell mycológiai és szerológiai vizsgálatokat végezni [39].

A Halle-Vittenberg egyetem bőrklinikáján agargél kettős diffúziós módszerrel vizsgálták a szerzők a betegek szérumában a precipitáló Candida antitestek előfordulását. A vizsgálatok pozitív eredményei megfelelték annak a

kritériumnak, amikor a tenyésztési módszerekkel nem lehetett tisztázni a diagnózist. Vizsgálataikat kiterjesztették vesetranszplantált betegekre is [22].

Az 1988-as ISHAM congresszuson TOMISKOVA beszámol arról, hogy 3000 paciensenél, akik között vesetranszplantált és leukémiás is volt, különböző mycológiai és immunológiai vizsgálatokat végeztek. Az immunológiai vizsgálatok között 8 féle szerológiai vizsgálat szerepelt. A gyorsan elvégezhető szerológiai vizsgálatok segítenek a diagnózis gyors felállításában és a kezelés sikességében [77].

HOMMEL és munkatársai összehasonlítást végeztek a candidiázisok esetében az immunfluoreszcein és az ELISA technikával végzett vizsgálatok között. Nem találtak teljes egyezést, de az olcsósága és a nagyobb érzékenysége miatt a mycosisok diagnosztikájában az ELISA-t is használható eljárásnak tartják [28].

A szerológiai vizsgálatok során pozitív reakciót kapunk krónikus, makacs mucocutan candidiazisoknál, mutató lehet mély immunológiai abnormalitásnál, valamint a precipitációs vizsgálatot lehet használni a chronikus granulomatozus detektálására, endokrinológiai betegségeknél, vagy autoimmun betegségekben. A szerológiai vizsgálatok viszont nem szükségesek a felületi candidiazisok eseteiben [12].

Más mikroorganizmusokkal együttes előfordulás esetében lehetnek fals pozitív titerek, melyek esetében a klinikai, tenyésztési és a szerológiai vizsgálatok együttes elvégzése biztonságos, és szükséges.



2.3. Candida guilliermondii szerológiája.

A Candida guilliermondii is a pathogén gombák közé sorolható, írják egyes szerzők [12,23,44].

A Candida pseudotropicalis, a Candida kursei és a Candida guilliermondii infekciók kimutatására nem elegendő a szerológiai módszerekben a Candida albicans antigént használni. Ezen mycosisok szerológiai vizsgálatánál homológ antigént kell alkalmazni [79].

A Candida albicans A és a Candida guilliermondii mannán típusú antigénjei TSUCHIYA és TAGUCHI /1980/ szerint a következők [44]:

Candida albicans A antigénjei:

1 2 3 4 5 6 /13b/

Candida guilliermondii antigénjei:

1 2 3 4 9

Tehát a két Candida species vizsgálata során keresztreakció is létrejöhet. Ezzel az agglutinációs vizsgálatok során számolni kell.

A Candida guilliermondii antigének előállítására SUTKA PÁL módszere, egyben magyar és nemzetközi szabadalom is [67,69,70]

Szarvasmarhák esetében a Candida guilliermondii fertőzöttséget immunbiológiai módszerekkel először SUTKA mutatta ki [65,72,68]. Az utóbbi években a Candida guilliermondii által kiváltott megbetegedések a szárnyas állatok /pl: libák/ esetében is előfordultak, melyek agglutinációs, immunfluoreszcen és csöprecipitációs módszerekkel és a szeropozitív esetek pathológiai vizsgálatokkal is igazolhatók voltak [73].

A humán irodalomban az egészséges véradóknál SÁNTHA, KA-RUCZKA, SUTKA végeztek immunbiológiai vizsgálatokat Candida guilliermondii antigénnel. A szerzők egészséges véradóknál szűrőpróbaszerűen végeztek ellenanyag szűrést.

A donorsavók 69%-nál nem találtak ellenanyag pozitivitást Candida guilliermondii agglutinációs antigénnel szemben, 31%-nál 1:80-1:1280-as titerértékek közötti szeropozitivitást tudtak kimutatni. Vizsgálataikat szükség szerint precipitációs módszerrel, valamint Candida albicans antigénnel végzett agglutinációs vizsgálatokkal is kiegészítették [55,35].

NAGY, és munkatársai a budapesti I sz. Női klinika betegei közül 217 meddő és 46 terhes nőnél végeztek Candida guilliermondii ellenanyag szűrést különböző immunológiai módszerekkel -agglutináció, precipitáció, immunfluoreszcein-. Az agglutinációs vizsgálatokat párhuzamosan Candida albicans antigénnel is elvégezték. A meddő csoportból 122 esetben /56,2%/, míg a termékeny nőknél 11 esetben /23,9%/ mutattak ki Candida guilliermondii ellenanyag pozitivitást. Egy hónapos Ketokonazol kezelést alkalmaztak /200 mg/nap/, mely általában elegendőnek bizonyult. A szeropozitív esetek közül néhányánál szövettani vizsgálatokat is végeztek a petefészek kötőszövetéből vett mintából mellyel szintén igazolták a gombasejt jelenlétét. 56 meddő nő közül akik szeropozitívak voltak, és kezelésben részesültek, a kezelést követő hat hónap alatt 6 -an estek teherbe [47,48].

Egy 9 éves kisleány Candida guilliermondii által kiváltott systemás mycosisáról számolnak be SUTKA és munkatársai. A kisleánynak mellhártyagyulladás volt, mely antibiotikum kezelésre nem reagált, a mellhártya izzadásmányból baktérium nem tenyésztett, vírus szerológiai vizs-

gálatok szintén negatívak voltak. A Candida guilliermon- dii antigénnel végzett agglutinációs és precipitációs vizsgálatok egyaránt ++++ erősségű reakciót adtak. A tüdőbiopsziás anyagból végzett histológiai vizsgálatok is bizonyították a gomba jelenlétét. Ketokonazolos kezelésre tünetmentessé vált [71].

A psoriasis vulgaris-ban szenvedők között végeztek hasonló jellegű vizsgálatokat szintén magyar szerzők [KARUCZKA, SZABÓ, SÁNTHA, SUTKA] A kivizsgált betegek 45 %-nál találtak Candida guilliermondii antigén-nel szemben kiváltott antitest választ. A szeropozitív pacienseknél Nisoral gyógyszeres kezelést alkalmaztak, igen jó eredménnyel [34,37,75,76].

KARUCZKA és munkatársai vizsgálták az "urémiás toxinok" által immunsuppressív hatásnak kitett krónikus uremiás hemodializált betegek savóját Candida guilliermondii antigénnel szembeni ellenanyag kimutatására, különböző szerológiai módszerekkel. A hemodializált paciensek nagy százalékánál találtak pozitív ellenanyag választ [36,38].

3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

3.1. Anyag és módszer

3.1.1.A vizsgálatokhoz használt anyagok:

A Candida guilliermondii antigének egy szarvasmarha szervből izolált Candida guilliermondii törzs felhasználásával készültek.

- Candida guilliermondii agglutinációs antigén, korpuszskuláris teljes sejt antigén
sejtszám:5 millió

- Candida guilliermondii precipitációs antigén, hőstabil toxinkivonat, mely liofilizált formában kerül előállításra

- Candida albicans agglutinációs antigén
mindhárom antigén a No 183115 szabadalom alapján készült

- egészséges véradók vizsgálati szérumai
Karcag v. Kórház Vértranszfúziós állomás donorai közül

- psoriasis vulgaris betegségben szenvedő betegek szérumai, Karcag V. Kórház Bőr és Nemibeteg gondozó Intézet betegek közül

- malignus hematológiai betegek szérumai, Szeged Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem II. Belklinika betegeinek anyagai közül valók

- hemodializált betegek szérummintái, a minták a Délmagyarországi Regionális Müvese állomások betegeinek anyagai

3.1.2. Vizsgálati módszerek:

3.1.2.1. Agglutinációs próba:

A vizsgálat kivitelezéséhez 8 db. Wassermann vagy Vidal

csövet használunk. Az agglutinációs csövekbe steril élettani konyhasó oldatot mérünk az alábbiak szerint:

1 cső 1,8 ml

2-8 cső 0,5 ml

Az 1 csőbe 0,2 ml vizsgálati savót mérünk ,és ebből a hígításból 0,5 ml-t viszünk tovább. A 8. csőből a hígítás után 0.5 ml-t kiöntünk. Minden savóhígítást tartalmazó csőbe 0,05 ml kititrált antigént viszünk, adagolópipet-
tával. Sejtszám: 5 mill. Felrázás után 2 órára 37 C fokos vízfürdőbe helyezzük, majd +4 C fokos hűtőben tartjuk másnapig. Ezt követően bíráljuk, lupéval.

Titer határérték: a felrázás után lupéval nézve nem látni agglutinációs szemcsézett csapadékot. Kontroll: 0,5 ml fiz,só
+ 0,05 ml antigén, (BÁLINT szerint [8])

3.1.2.2. Csöprecipitációs próba:

A szabadalom szerint előállított liofilizált antigént 1ml élettani konyhasó oldatban oldjuk. Egy-egy 3-4mm átmérőjű, 3-4mm hosszú üvegcsőbe bemérünk 0,1 ml vizsgálandó savót, majd rárétegezzük azonos térfogatú precipitációs antigént. Értékelés először 10 perc múlva, Majd + 4 fokos hűtőbe helyezzük másnapig és azután értékeljük. Pozitív esetben opaleszkáló gyűrű jelenik meg a két folyadékréteg érintkezési felületén. (BALINT szerint [8])

Értékelés:

++++	kifejezett kb. 1 mm átmérőjű gyűrű
+++	jól látható gyűrű
++	gyengén látható gyűrű
+	csak a cső elmozdítása után látható gyűrű

kontroll: vizsgálandó savó + élettani konyhasó oldat
negatív savó + oldott antigén.

3.1.2.3. ELISA vizsgálat:

96 munkahelyes polisztirol lemezt használunk, melyet az antigénnel érzékenyítünk.

A szabadalom alapján elkészített liofilizált antigént

2 ml 9-es pH-ju foszfát pufferben oldjuk.

100 mikroliter antigént mérünk minden lyukba, inkubáljuk

37 C fokon 2 órát. Mossuk PBS-Tween mosópufferrel. Ezután 100 mikroliter 1,5% bovin albumint adunk minden lyukba. 30 percig inkubáljuk 37 C fokon, utána mossuk a mosópufferrel. Ezután

100 mikroliter savót mérünk be. Negatív és pozitív kontrollnak a csöprecipitációval már vizsgált, negatív és

titrált pozitív savót használjuk. 30 percig 37 C fokon inkubáljuk a lemezt, utána mossuk mosópufferrel. 100 mikroliter konjugátot/tormaperoxidázzal jelzett anti -humán Ig G/ adunk hozzá, majd inkubáljuk 30 percig 37 C fokon, mossuk ismét mosópufferrel. Utána 100 mikroliter szubsztrát /ortho-phenilendiamin/ és 30 percre sötétben szobahőn hagyjuk. Ezután a reakciót 2 mólos kénsavval leállítjuk és spektrofotométeren 492 nm-en leolvassuk a színintenzitást.

3.2. Vizsgálatok kivitelezése

3.2.1. Véraló donorok szőrvizsgálatai

A rendelkezésőnkre bocsátott ,a szabadalom alapján előállított Candida guilliermondii agglutinációs antigénnel kezdtük el vizsgálatainkat a karcagi Kórház Vértranszfúziós Állomásán 1986-ban. Egészséges véralóktól levett vérmintákból szőrvizsgálószertően választottuk ki a vizsgálandó savókat.

A véralókat sem a nem, sem a vércsoport, Rh alapján nem válogattuk.

Ugyanezen rendelkezésőnkre álló anyagokból elvégeztük a szőrvizsgálókat Candida albicans agglutinációs antigénnel is .

A vizgálatokat 1:80-as titerértéktől tekintettük csak pozitívnak, mivel az ez alatti értékeknél klinikailag nem lehetett igazolni az esetleges fertőzést.

3.2.2. *Candida guilliermondii* antigén specifikitásának vizsgálata.

Kimerítési vizsgálatokat végeztünk a Candida guilliermondii specifikitásának bizonyítására.

A vizsgálatok idején olyan donorsavók álltak rendelkezésünkre, melyek agglutinációs titerértékei az 1:40 és az 1:320 között voltak. Az ismert Candida guilliermondii ellenanyag-titerű savókat kimerítettük Candida albicans antigénnel, majd centrifugáltuk 3000-res fordulaton 10 percig és a supernatansból újból elvégeztük a Candida guilliermondii antigénnel az agglutinációs vizsgálatokat.

3.2.3. A pikkelysömörös betegek vizsgálatai.

Az egészséges véradóknál elvégzett vizsgálatok eredményét látva és értékelve, felmerült annak a kérdése, hogy egyes betegségcsoportoknál milyen tényezőként játszik szerepet az élesztőgombák közül a Candida guilliermondii. Kórházunk vonzáskörzetében a legnagyobb számban elérhető és ezen vizsgálatokra megfelelőnek a psoriasis vulgaris betegségben szenvedő betegcsoport bizonyult, akik esetében a gomba, mint provokáló faktor jöhet szóba.

A pikkelysömör betegség a klasszikus és jól definiálható kórképek közé tartozik. Hazánkban ma e betegségben szenvedők száma megközelíti a félmilliót.

A psoriasis vulgaris etiopathogenezisében genetikai, epidermális és immunológiai tényezők játszanak szerepet. A betegség multifaktoriális kóreredetű, amely a poligén öröklődés és az ugynevezett provokáló faktorok eredőjeként alakul ki [31]. Míg a Candida albicans provokáló

faktor szerepéről a pikkelysömör betegségben van már irodalmi adat [60], a Candida guilliermondii és a psoriasis esetleges összefüggéséről tudomásunk szerint irodalmi utalás nem volt.

Ezen betegek eseteiben a Candida guilliermondii pozitivitást 1:40-es titerértéktől vettük figyelembe, mert közülük is több esetben a gyógyszeres kezelés igen jó eredményt mutatott.

Az 1:40-es titerérték feletti pozitív ellenanyag titerértékeknél a bőrgyógyász kollegák Nizoral kezelésben részesítették a pacienseket, lehetőség szerint monoterápia formájában. Először egy hónapi napi egy tabletta /200 mg/nap/ adásával. Természetesen csak abban az esetben ha a májfunkció laboratoriumi értékek ezt lehetővé tették. A legtöbb esetben nem volt elég a tünetmentes állapot eléréséhez az előzőekben leírt kezelés így rövid szünet után újabb egy hónapos kezelést javasoltak a betegeknek, mely általában elégnek bizonyult. De voltak kirívó esetek is, nagyjából azon pacienseknél, akik már igen hosszú ideje szenvednek a pikkelysömör betegségben. Ezeknél előfordult, hogy végső próbálkozásként 3 hónapos Nizoral kurát írtak ki, rendszeres laborellenőrzés mellett. Ezen esetek tünetmentessé váltak. A paciensek fél évenként kontrollra vannak visszarendelve.

3.2.4. Malignus hematológiai betegek vizsgálatai.

Az immunszuppresszív hatásnak kitett betegek invazív candidiázisának morbiditása és mortalitása az utóbbi években jelentősen megnövekedett.

A nagy mennyiségű transfuziót kapó betegek közül a malignus hematológiai betegségben szenvedők savómintáinak vizsgálatára volt lehetőségünk. A 33 savómintát a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem II.számú Belklinikája bocsátotta rendelkezésünkre. Az agglutinációs vizsgálatokat ezen betegeknél is mindkét antigénnel elvégeztük.

3.2.5. A hemodializált betegek szűrővizsgálatai.

Miután a malignus haematológiai betegségben szenvedők gyógyszeresen immunszuprimált betegek, a további munkánkhoz olyan betegcsoportot választottunk, akik endogén immunszuppresszív hatásnak vannak kitéve és kezelésük során nagy mennyiségű vörösvérsejt transfuziót kapnak. A krónikus uremiás dializált betegek esetében szintén számolnunk kell azzal, hogy az egészséges szervezet számára nem patogén kórokozók is -bizonyos esetekben - opportunistá fertőzést okoznak. Így kezdtük el 1988-ban a hemodializált betegek serológiai vizsgálatait.

Munkánk során a Délmagyarországi Műveseállandóságok - Szeged, Hódmezővásárhely, Szentes, Békéscsaba, Kecskemét, Karcag -134 krónikus urémiás betegének savóját vizsgáltuk Candida guilliermondii és Candida albicans antigénnel szembeni antitest válaszra.

3.2.6. A vesetranszplantáción átesett egyének vizsgálatai.

A vesetranszplantáltak esetében még nagyobb figyelmet kell szentelni az opportunistá fertőzéseknek. A betegek transzplantáció előtt már endogén immunszuppresszív hatásnak vannak kitéve, valamint nagy mennyiségben kapnak transzfuziót, és a transzplantáció után nagy dózisban kapnak immunszuppresszív szereket. A "cadaver" vesét kapóknál az opportunistá fertőzésekre még nagyobb a lehetőség.

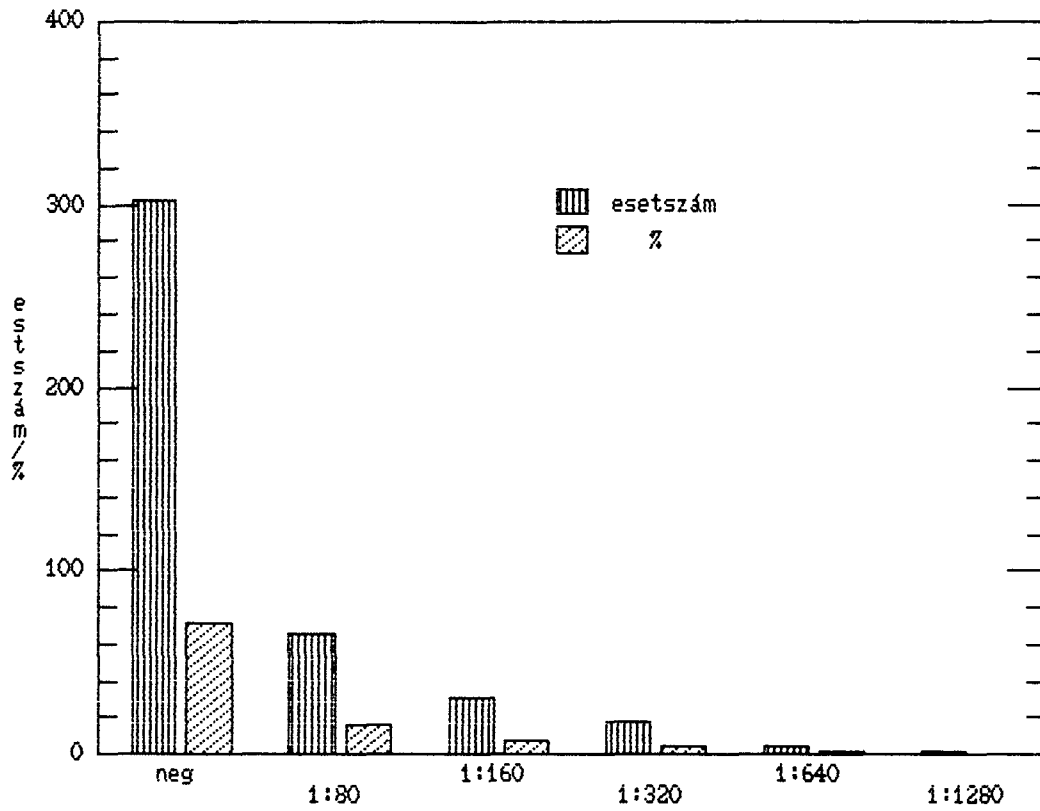
3.3. Vizsgálati eredmények.

3.3.1. Véradók szérumának vizsgálati eredményei.

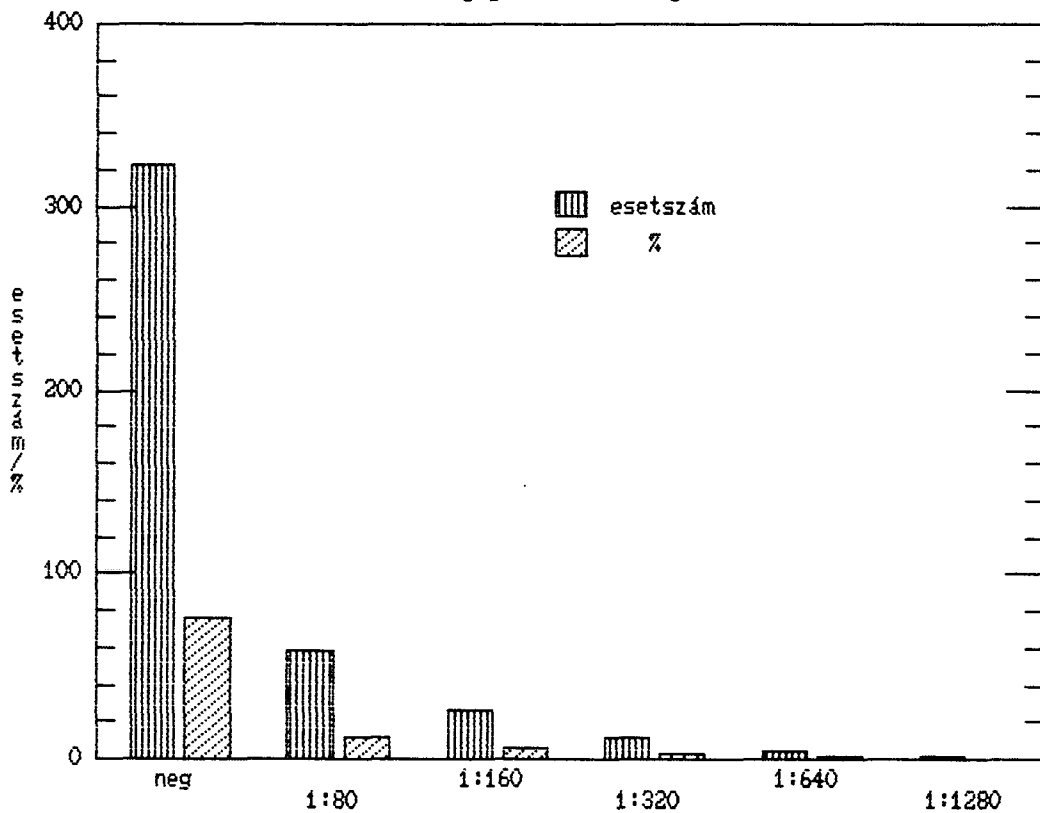
1986 -1991 között 424 egészséges véradó savójának végeztük el Candida guilliermondii antigénnel szembeni ellenanyag vizsgálatát. A véradók 70,2 %-ánál kaptunk negatív ellenanyag titer eredményt. A többi 29,8-% nál 1:80 - 1:1280 titerértékek közötti antitest válasz volt kimutatható. Százalékos megoszlását az 1. ábrán tüntetem fel.

A Candida albicans antigénnel elvégzett agglutinációs vizsgálatok eredményét a 2. ábrán mutatom be.

1. ábra A véradók savójának C. guill.
ellenanyag titerének megoszlása



2. ábra A véradók savójának C. alb
ellenanyag titerének megoszlása



Esetismertetés:

Két példát szeretnék kiragadni a vizsgált minták közül.

4263 számú anyagunk direkt agglutinációs vizsgálati eredményeit tünteti fel a következő táblázat /1/.

antigén	higitások						
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280
	4263-as minta titerértékei						
Candida guillirm.	+++	++	++	++	+	+	neg
Candida alb.	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

1.táblázat. A4263-as számú minta agglutinációs vizsgálati eredményei.

A vizsgálatot többször megismételtük,ujbóli vérvételből származó vérmintából is kontrolláltuk, az eredmény nem változott. Ezután ismét behívtuk a donort, és egy bővebb anamnézis felvétele következett, melynek során elmondta, hogy már évek óta évente egyszer mindig visszatérő vese=medence gyulladás van, mely szinte minden évben /3 év óta/tavasszal jelentkezik. Szakorvoshoz irányítottuk, akivel az általunk tapasztalt eredményeket megkonzultáltuk. A betegünk 3 hónapon át napi 1 tableta /200 mg/nap/ Nizorált kapott. A kúra elkezdése előtt és alatt rendszeresen ellenőriztettük a májfunkciós értékeit. A kúra befejezése után fél évvel végeztünk ismételt agglutinációs vizsgálatokat, melyek eredményei a 2. táblázaton láthatók.

antigén	higitás						
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280
	4623-as minta titerértékei						
Candida guillierm.	++	++	neg	neg	neg	neg	neg
Candida alb.	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

2. táblázat . A 4263-as számú minta titerértékei hat hónappal a kezelés után

Az egyén elmondása alapján a következő évben nem volt vesemedence gyulladásra utaló tünete. Tovább kísérni az eredményének alakulását nem volt lehetőségünk ,mert a donor elköltözött a mi véradási vonzáskörzetünkből.

A másik általam kiválasztott minta az 1990-ben vizsgált 2568-as jelzésű. A vizsgálati eredmények ennél a mintánál a következő képpen alakultak. Az eredményeket a 3. táblázatban mutatom be.

antigén	higitás						
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280
	2568-as minta titerértékei						
Candida guillierm.	+	+/-	neg	neg	neg	neg	neg
Candida alb.	+	+	++	++	++	++	+

3. táblázat. A 2568-as számú vizsgálati anyag agglutinációs titerértékei.

A vizsgálat többszörös ismétléssel is azonos maradt.

A vizsgálatot egy bővebb anamnézis felvétele követte, mely során kiderült, hogy a fiatal nőnek -aki véradó volt 2-3 hete nőgyógyászati problémái voltak. Járt nőgyógyásznál, makacs fluorja volt, mely Canesten kupra és kenőcsre nem reagált. A nőgyógyással történt konzultáció után a májfunkció értékek kontrollálása mellett egy hónapig tartó Nizoral kezelés után tünetmentessé vált. Hat hónappal a kezelés befejezése után a titerértékek alakulását a 4. táblázat tünteti fel.

antigén	hígítás						
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280
	2568-as minta titerértékei						
Candida guillierm.	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
Candida alb.	+	+	neg	neg	neg	neg	neg

4.táblázat. A 2568-as számú vizsgálati anyag kezelés utáni titerértékei.

A kapilláris csöprecipitációs próbával tömeges szűrést végezni nem állt módunkban, ugyanakkor számos esetben mint kiegészítő vizsgálatot elvégeztük. Az előzőekben bemutatott két esetnél is megtörténtek a kapilláris csöprecipitációs vizsgálatok, mely eredményeit az 5.táblázat tartalmazza.

minta jelzése	prec. erőssége	
	kez. előtt	kez. után
4263	++	neg
2568	neg	neg

5. táblázat. A 4263 és a 2568-as minták precipitációs vizsgálati eredményei.

3.3.2. A *Candida guilliermondii* antigén specifitásának igazolása.

A *Candida guilliermondii* antigén specifitásának igazolásáára elvégeztük a kimerítési vizsgálatot néhány esetben. Ezen vizsgálatok eredményeit mutatom be a 6. táblázatban.

	Candida guilliermondii titerértékek						
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
kim. előtt 5204	++	+++	++	+	neg	neg	neg
kim. után 5204	++	+	+/-	neg	neg	neg	neg
kim. előtt 5205	++++	++++	+++	++	+	+/-	neg
kim. után 5205	++	++	+	+	neg	neg	neg
kim. előtt 5207	++	++	+	+ -	neg	neg	neg
kim. után 5207	+	+/-	neg	neg	neg	neg	neg
kim.előtt 5208	++++	++	+/-	neg	neg	neg	neg
kim.után 5208	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
kim.előtt 5209	+	+	neg	neg	neg	neg	neg
kim. után 5209	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

6. táblázat. A kimerítés előtti és utáni *Candida guilliermondii* ellenanyag titerértékei a különböző mintáknak.

A következő, 7. táblázatban ugyanezen savóminták kimerítés előtti *Candida albicans* anyigénnel szembeni agglutinációs titerértékeit szemléltetem.

	Candida albicans titerértékek						
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
5204	+	+	+/-	neg	neg	neg	neg
5205	++	+	neg	neg	neg	neg	neg
5207	+	neg	neg	neg	neg	neg	neg
5208	+	+	+	neg	neg	neg	neg
5209	+	neg	neg	neg	neg	neg	neg

7. táblázat. A kimerítés előtti *Candida albicans* ellenanyag-titerértékek.

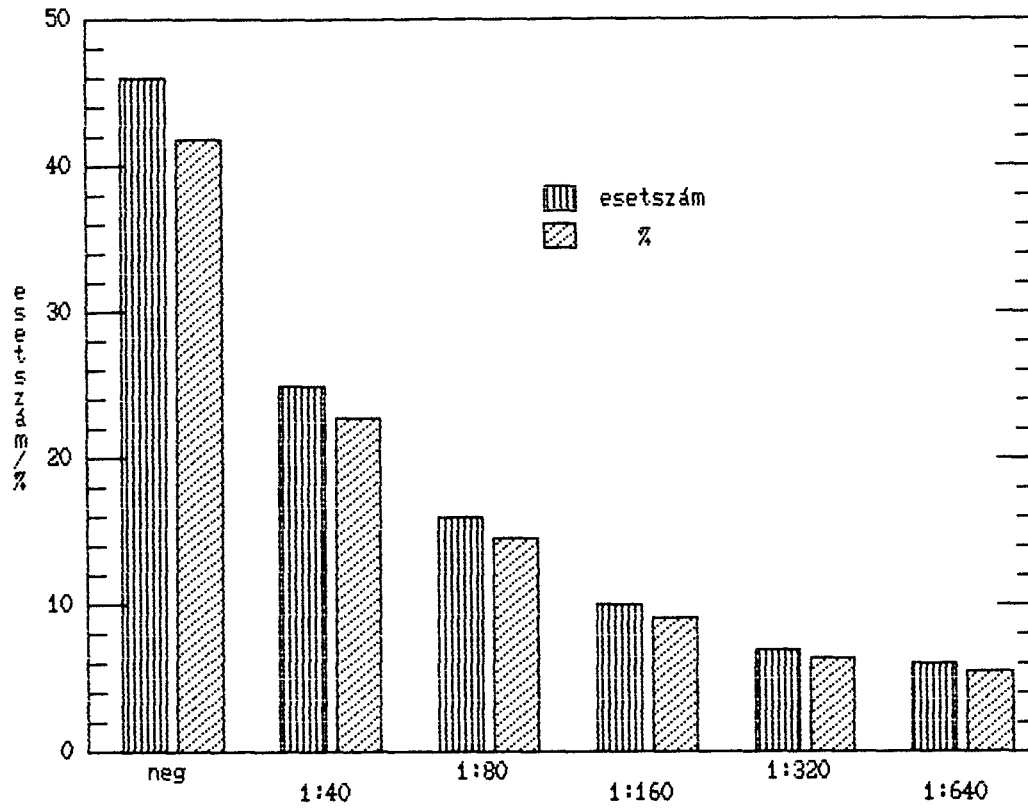
3.3.3 A psoriasis vulgaris-os betegek szűrővizsgálati eredményei.

Munkánk során 110 psoriasis vulgaris betegségben szenvedő paciensenél végeztünk antitest meghatározást a Candida guilliermondii antigénnel szemben.

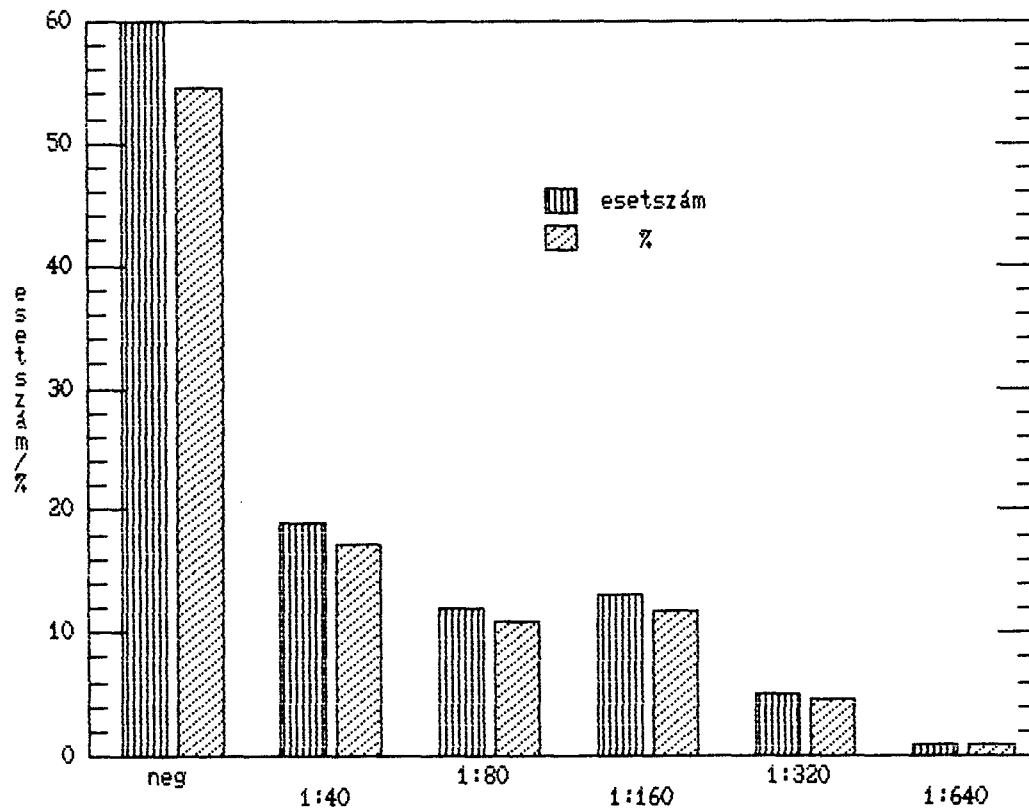
Vizsgálataink során a betegek 58,2 %-a mutatott ellenanyag pozitivitást. A betegek savómintáinak agglutinációs vizsgálatait Candida albicans antigénnel is elvégeztük.

A 3.-4. ábrán tüntetem fel a pikkelysömörös betegek agglutinációs titerértékeinek megoszlását a betegek számának függvényében.

3. ábra A psoriasisos betegek C. guill. agglutinációs értékeinek megoszlása.



4. ábra A psoriasisos betegek savóinak C. alb. agglutinációs értékeinek alakulása



Esetismertetés:

A 130-as számú beteg gyógykezelés előtti és egy hónapos Nizoral kúra után bekövetkezett ellenanyag pozitivitásának agglutinációs titerérték változásait mutatom be a 8. számú táblázatban.

minta jele	higitások titerértékei					
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
130 1991.02.	kezelés előtti értékek					
	++++	++	+	neg	neg	neg
130/1 1991.03.	1 hónapos Nizoral kúra utáni értékek					
	+++	+++	+	neg	neg	neg

8.sz. táblázat. A 130-as minta agglutinációs titerértékeinek vizsgálati eredményei.

A következő oldalon lévő fotókon illusztrálom a gyógyszeres kezelés eredményét.

A 45. számú beteg ellenanyag titerének változását a kezelés során a következő táblázatban foglaltam össze.



minta jele	higitások titerértékei					
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
45 1988. 12.	kezelés előtti értékek					
	+++	++	++	+	neg	neg
45/1 1989. 02.	30 napos Nizoral kezelés utáni értékek					
	+	neg	neg	neg	neg	neg
45/2 1989. 07.	5 hónappal később					
	++	+	neg	neg	neg	neg
45/3 1989. 10.	újabb 30 napos Nizoral kúra					
	neg	neg	neg	neg	neg	neg
45/4. 1990. 01.	3 hónappal később					
	++++	+++	++	+	neg	neg
45/5 1990. 05.	90 napos Nizoral kezelés értékei					
	+	+	neg	neg	neg	neg

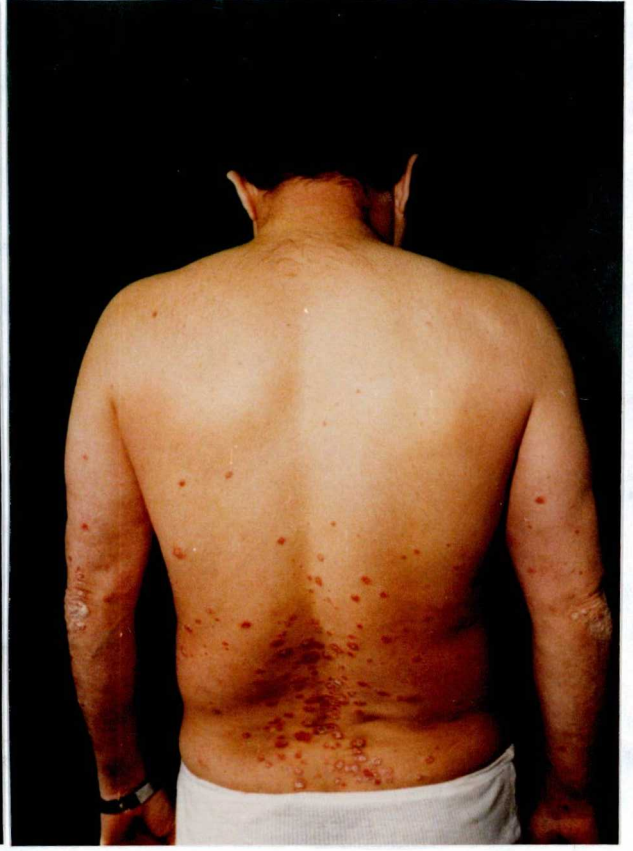
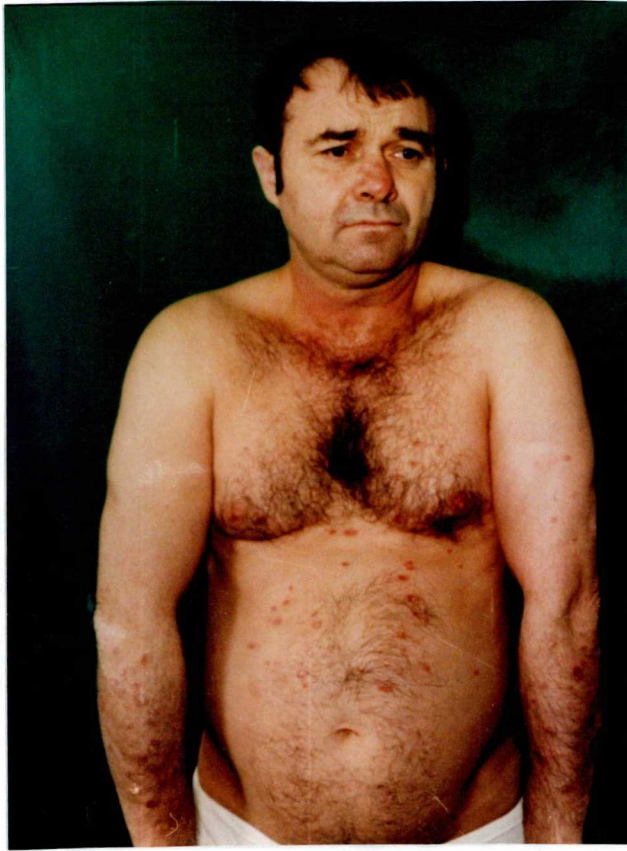
9. táblázat. 45. beteg savójának agglutinációs vizsgálati eredményei

Azóta a beteg tünetmentes, egyszer jelent meg kontrollon, de vérvétel akkor nem történt.

Precipitációs antigénnel a kapilláris csöprecipitációs vizsgálatokat minden esetben nem tudtuk elvégezni, csak két esetben volt erre lehetőség melyet a 9. táblázatban tüntettem fel.

minta jelzése	precipitáció titere
45 1988.12.	+++
45/5 1990. 05	+

10. táblázat. A 45. savóminta precipitációs titerértékei



Az előző oldalon lévő fotókon mutatom be a gyógyszeres kezelés eredményét.

3.3.4. A haematológiai betegek szűrővizsgálati eredményei.

A Candida guilliermondii ellenanyag vizsgálatok elvégzését kiterjesztettük a különböző malignus haematológiai betegségben szenvedő betegek eseteire is. Az elvégzett agglutinációs vizsgálatok során a vizsgált savóminták 60,6 %-a bizonyult Candida guilliermondii ellenanyag negatívnak, és ugyanezen anyagok 54,5%-a pedig Candida albicans antigénnel szemben sem mutatott antitest választ. A 5. és 6. ábrán mutatom be a haematológiai betegek Candida guilliermondii és Candida albicans ellenanyag titerének számszerinti alakulását a betegek számának függvényében.

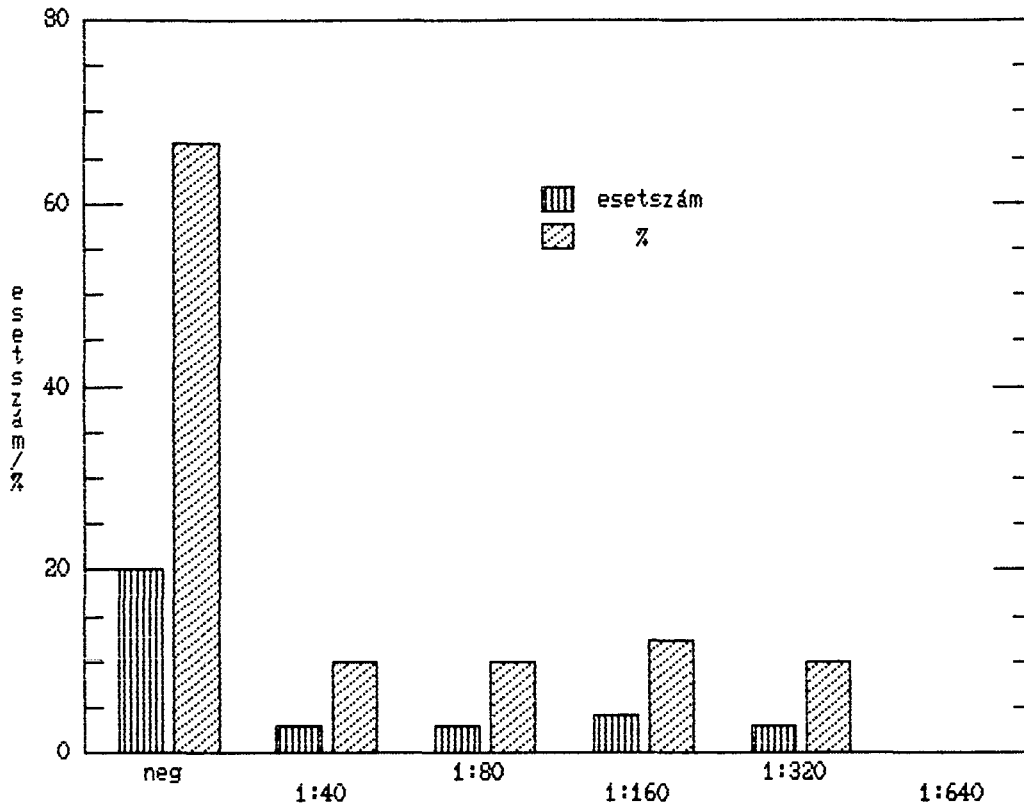
Esetismertetés:

V.Á. beteg agglutinációs vizsgálati eredményei a következők voltak. Az eredményeket a 11. táblázatban foglaltam össze.

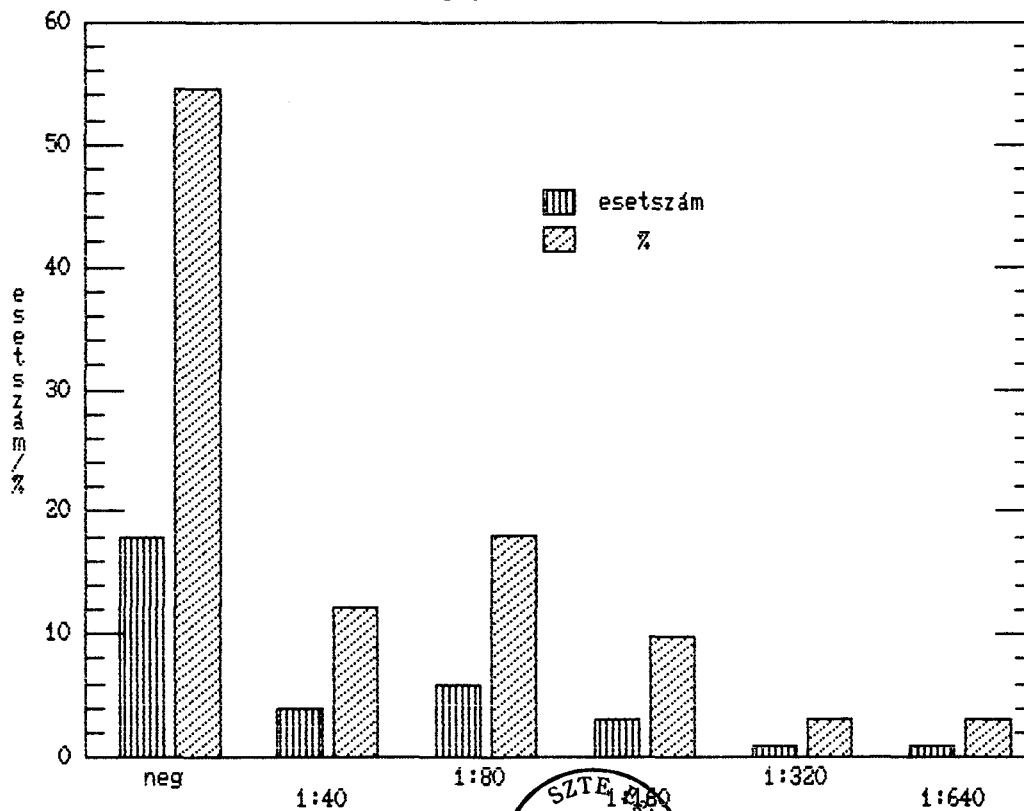
minta jele	hígítás					
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
Candida guillierm. V.Á.	+++	+++	+++	+	+	+/-
Candida albicans V Á	++++	+++	+	neg	neg	neg

11. táblázat. V Á. beteg Candida guilliermondii és Candida albicans agglutinációs titerértékei

5. ábra Hemat. betegek savóinak C. guill.
ellenanyag titereinek alakulása



6. ábra Hemat. betegek savóinak C. alb.
ellenanyag titereinek alakulása.



A betegtől sajnos következő vérmintát nem tudtunk kapni, mert a beteg meghalt. A halál után a szövettani vizsgálatok is igazolták a candidiazist.

Jobb kimenetelről lehet beszámolni egy másik beteg esetében. S.A. betegnél az első agglutinációs vizsgálatok során magas ellenanyag titerértékeket találtunk mindkét antigénnel szemben. A betegnél klinikai vizsgálatokkal, igazolták a candidiázist. A beteg Nizoral kezelést kapott, melyre állapota csak minimális javulást mutatott. A betegeknek a Nizoral kezelést infúziós kezelés váltotta fel. A beteg a kezelés után tünetmentessé vált. Agglutinációs vizsgálati eredményeit tüntetem fel a 12. táblázatban.

anyag jele	higitás					
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
titerértékek						
Candida guillerm. S.A. 1.	++++	++++	++++	+++	+	neg
Candida albicans S.A. 1.	++++	++++	++	+	+	+
Candida guillerm. S.A. 2.	+++	+++	++	+	neg	neg
Candida albicans S.A. 2.	+	+	+/-	+/-	neg	neg
Candida guillerm. S.A. 3.	+	+/-	neg	neg	neg	neg
Candida albicans S.A. 3.	neg	neg	neg	neg	neg	neg

12.táblázat. S.A. beteg agglutinációs ellenanyag titerértékeinek változása a kezelés hatására.

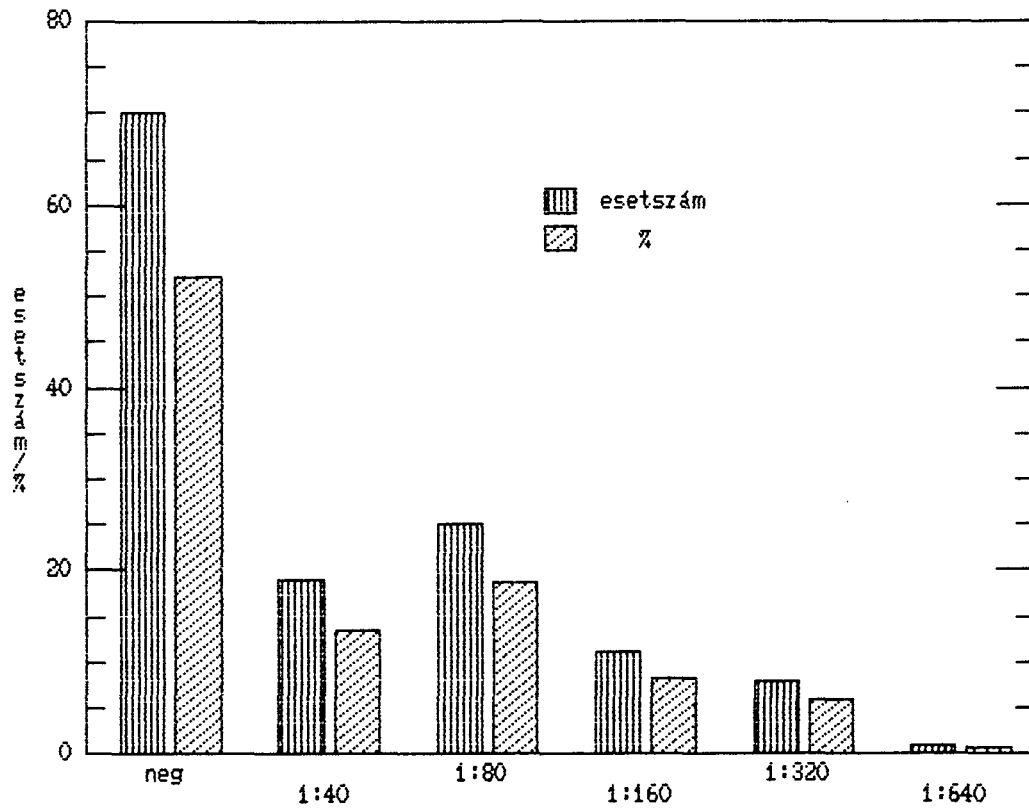
A malignus hematológiai betegségben szenvedőknél a Candida albicans antigénnel szemben kiváltott ellenanyag válasz nagyobb arányban fordul elő.

3.3.5. A hemodializált betegek szűrővizsgálatai.

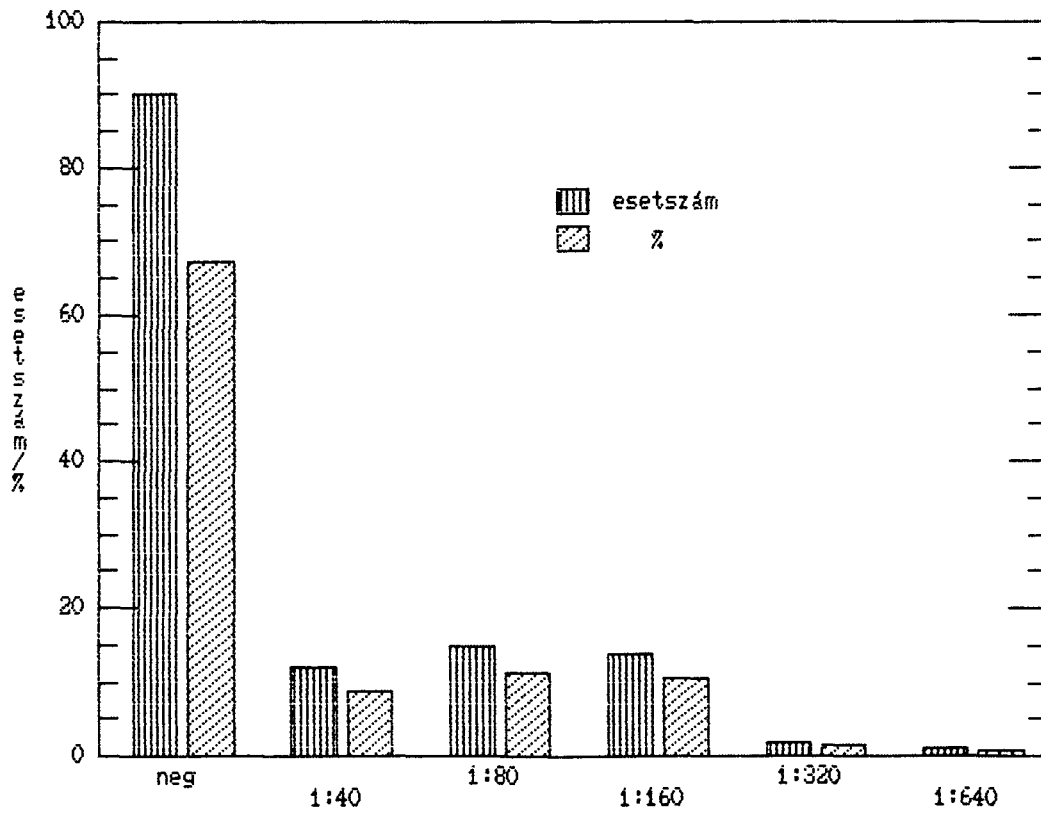
A 134 dializált beteg közül az agglutinációs módszerrel történt vizsgálatok során negatív ellenanyag választ kaptunk 54 esetben a Candida guilliermondii és 66 esetben a Candida albicans antigénnel szemben. A többi esetben 1:20 - 1:640 higitási értékek között kaptunk ellenanyag választ + - ++++ erősségben. Az itt leírtak százalékos megoszlását tüntetem fel a 7. és 8. ábrán.

19 beteg esetében tudtunk felmérést készíteni, a betegek bizonyos idő alatt kapott transfúzió mennyisége és az ellenanyag válasz pozitivitása között. Az itt kapott eredményeket mutatom be a 13- 14.táblázatban.

7. ábra A dializált betegek savóinak
C. guill. ellenanyag poz. alakulása.



8. ábra Dializált betegek savóinak
C. alb. ellenanyag poz. alakulása.



vérszükséglet ml/7hó	eset szám	pozitivitás					
		neg	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
0	1	-	-	1	-	-	-
0-1000	7	-	1	5	1	-	-
1000-2000	4	-	1	2	1	-	-
2000-3000	1	-	-	1	-	-	-
3000-4000	3	2	-	1	-	-	-
4000-5000	-						
5000-6000	2	1		1	-	-	-
6000 felett	1	1	-	-	-	-	-

13.táblázat 19 hemodializált beteg transzfúziós szükséglete és a betegek savómintáinak *Candida guilliermondii* ellenanyag pozitivitásának összehasonlítása.

vérszükséglet ml 7hó	eset szám	pozitivitás					
		neg	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
0	1	1	-	-	-	-	-
0-1000	7	5	-	1	1	-	-
1000-2000	4	3	1	-	-	-	-
2000-3000	1	1	-	-	-	-	-
3000-4000	3	3	-	-	-	-	-
4000-5000	-						
5000-6000	2	1	-	1	-	-	-
6000 felett	1	1	-	-	-	-	-

14.táblázat 19 hemodializált beteg transzfúziós szükséglete és a betegek savómintáinak *Candida albicans* ellenanyag pozitivitásának összehasonlítása.

Az alábbiakban egy konkrét esetet ismertetek:

H.F-né 58 éves nőbeteg 1985 óta részesül dialízis kezelésben, heti 3 alkalommal. Transzfúziós igénye: 800ml/7 hó
1988.aug.: Légzési rendellenességről panaszkodott.

Mellkasröntgen vizsgálata a tüdők inhomogén foltozottságát mutatta, ami felveti a malignus daganat lehetőségét.

Tumorkutatást végeztek.

1988. szept.: A tüdőkép nem egyértelmű változása állt fenn. Tumormetasztázis lehetősége vetődött fel, de a primer tumorkutatás nem járt eredménnyel.
Időnként kifejezett légszomja volt.

1988.okt.: Gombás fertőzést tételeztek fel, ezért 6 napos Ankotil kurát alkalmaztak. A beteg állapota a kezelésre javult. Otthonában további Nizorál kezelést kapott.

1989.okt.: Újból nehéz légzés panasza jelentkezett. A mellkasi röntgen tüdőkép ismét metasztázisra emlíkeztető diffúz foltozottságot mutatott, amely az előző alkalommal Ankotil kurára rendeződött.

1989. okt.: Ankotil kurát alkalmaztak 6 napig, majd otthonában ismét Nizorált kapott.

1989. nov.: Radiológiai javulás a tüdőképben nem mutatkozott.

1990. jan.: Tüdőgyógyász javaslatára a beteg Bricanylt kapott.

1990. márc.: A tüdőkép és a beteg állapota is együttes javulást mutatott.

A beteg savójának agglutinációs és precipitációs értékei a következő táblázatban láthatók:

Minta jele	Agglutinációs titer					Prec.
	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	
1989.03.07 C.guill. C.alb.	- +	+ +	++ -	- -	- -	++
1989.10.16 C.guill. C.alb.	++ +	+ -	+ -	- -	- -	++++
1989.10.30. C.guill. C.alb.	+ +	+ +	+ -	+ -	- -	++++
1990.05.15. C.guill. C.alb.	+ -	- -	- -	- -	- -	+

15. táblázat. H.F.-né agglutinációs és precipitációs vizsgálatának eredményei.

A 16 -17. táblázatban összehasonlítottam a különböző műveseálomásokról származó szérumminták pozitivitási adatait figyelembe véve, hogy egyes állomásokról mennyi savómintát tudtak rendelkezésünkre bocsátani.

állomás neve	össz beteg	neg	pozitivitás					
			1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
H.vásárhely	7	4	-	3	-	-	-	-
Szentes	8	2	-	2	2	2	-	-
Karcag	10	6	-	-	2	2	-	-
B.csaba	20	5	4	4	4	1	1	1
Kecskemét	30	8	4	5	6	3	4	-
Szeged	59	29	8	5	11	3	3	-

16.táblázat A különböző dializáló állomáskról kapott szérumminták *Candida guilliermondii* ellenanyag pozitivitásának összehasonlítása.

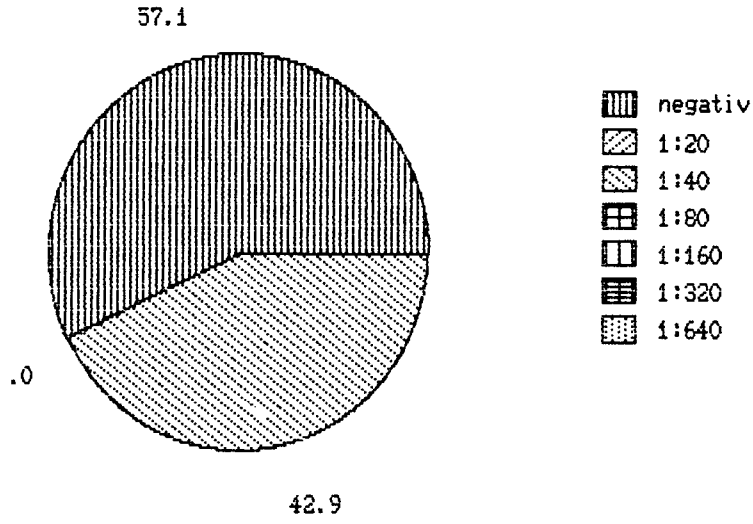
állomás neve	össz. beteg	neg	pozitivitás					
			1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
H.vásárhely	7	5	2	-	-	-	-	-
Szentes	8	2	1	-	2	2	-	1
Karcag	10	10	-	-	-	-	-	-
B.csaba	20	6	1	4	6	3	1	-
Kecskemét	30	11	4	3	4	7	1	-
Szeged	59	32	16	5	3	2	-	-

17 . táblázat A különböző dializáló állomások savomintáinál kapott *Candida albicans* ellenanyag pozitivitások számszerinti összehasonlítása

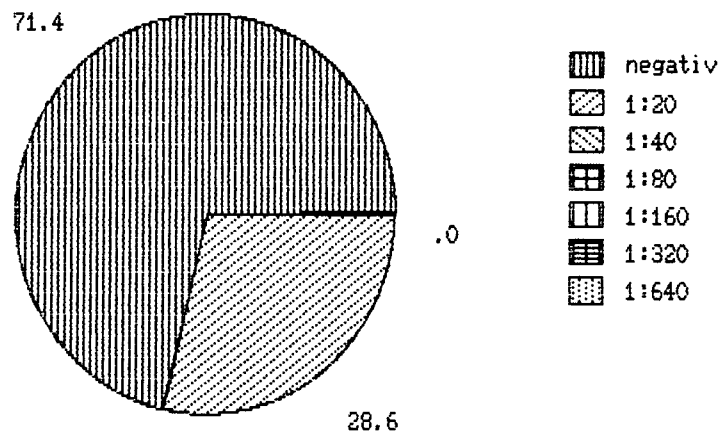
Százalékos összehasonlítást a *Candida guilliermondii* és a *Candida albicans* ellenanyag titerértékek között a következő ábrákon mutatom be dializáló állomásonként.

A táblázatokból és az ábrákból látható hogy a kis létszámu beteget dializáló állomások estében is - kb hasonló betegforgalomnál - elég eltérő ellenanyag pozitivitások mutathatók ki.

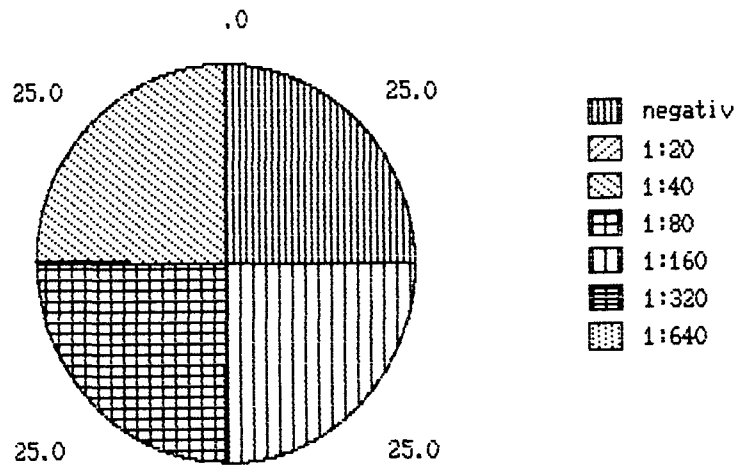
Cand.guill. ellenanyag pozitivitás
/Hódmezővásárhely/



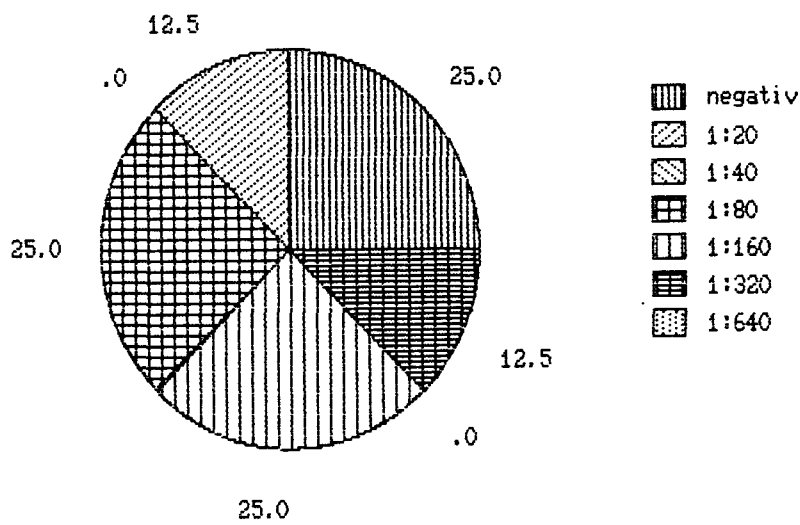
Cand.alb. ellenanyag pozitivitás
/Hódmezővásárhely/



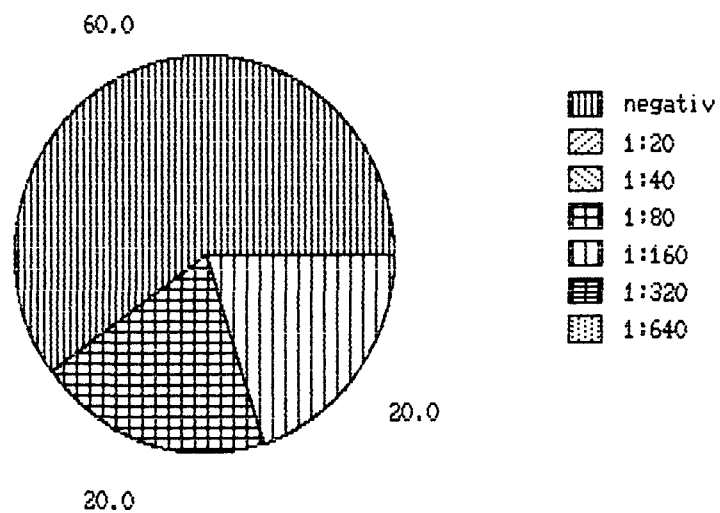
Cand.guill. ellenanyag pozitivitás
/SZENTES/



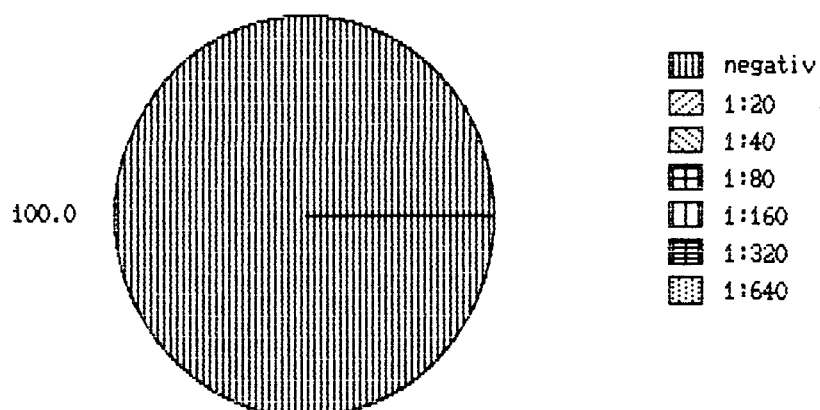
Cand.alb. ellenanyag pozitivitás
/SZENTES/



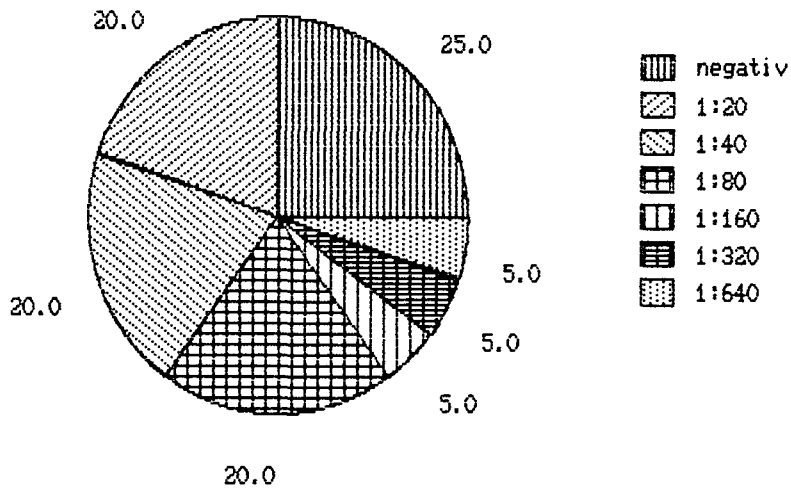
Cand.guill. ellenanyag pozitivitás
/KARCAG/



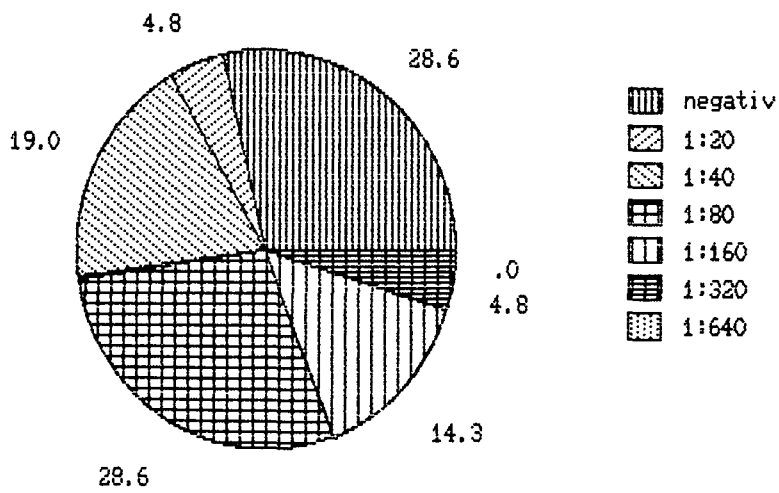
Cand.alb. ellenanyag pozitivitás
/KARCAG/



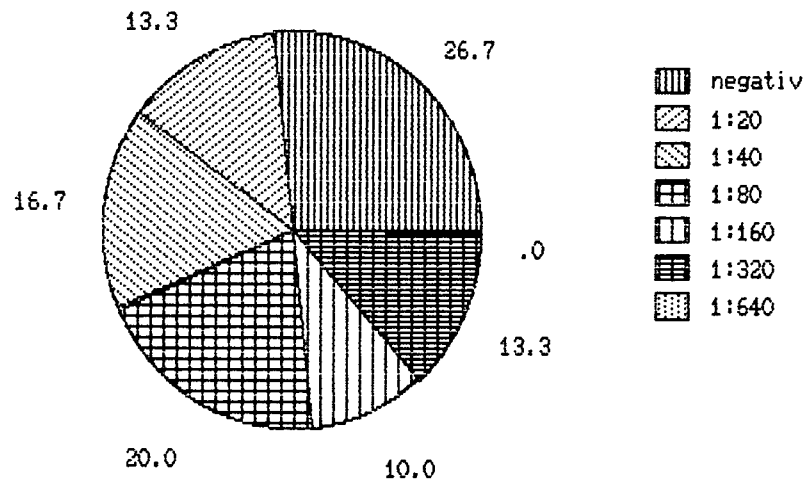
Cand. guill. ellenanyag pozitivitás
/Békéscsaba/



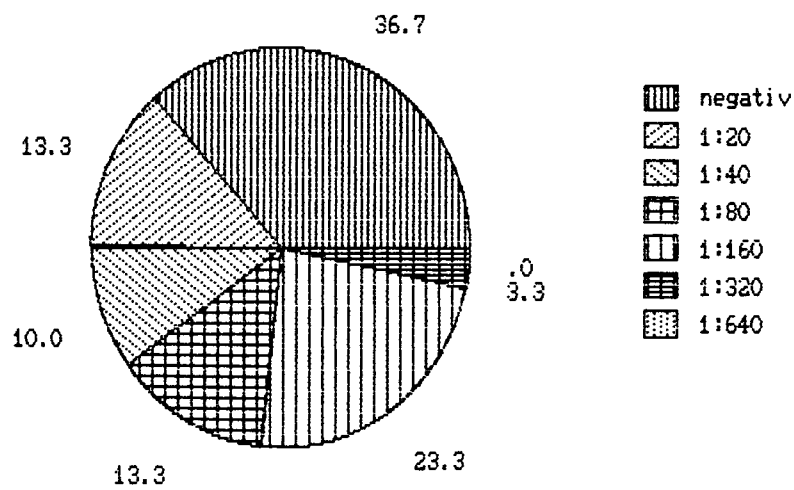
Cand. alb. ellenanyag pozitivitás
/Békéscsaba/



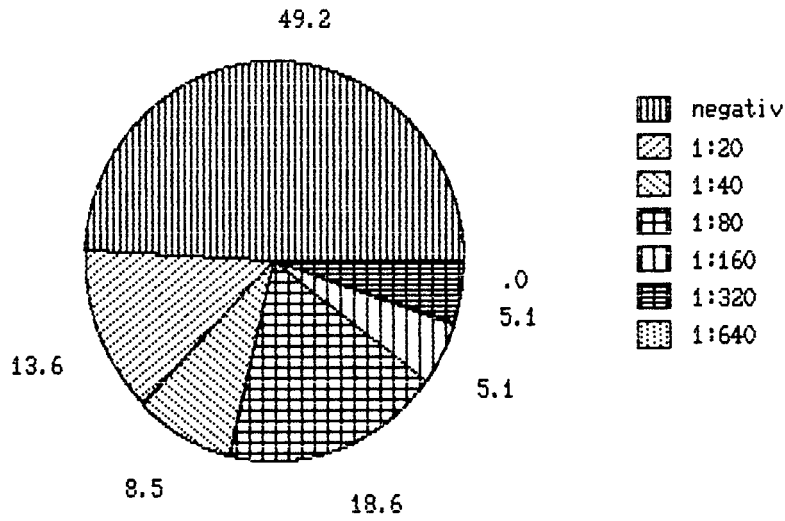
Cand.guill. ellenanyag pozitivitás
/KECSKEMÉ/



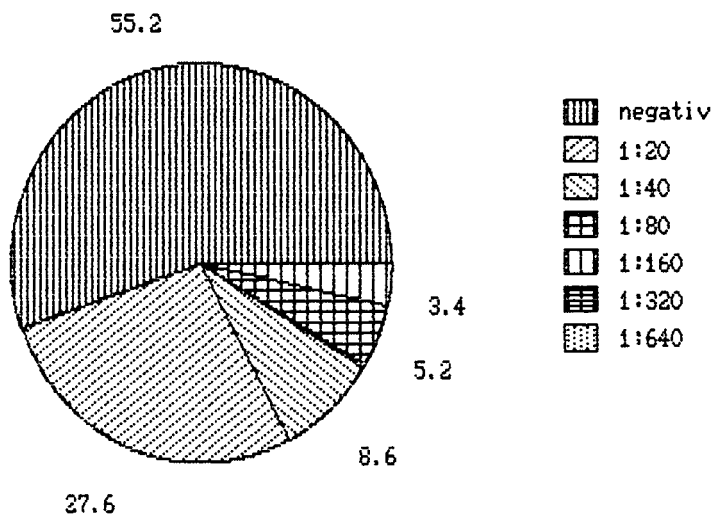
Cand.alb. ellenanyag pozitivitás
/KECSKEMÉ/



Cand.guill. ellenanyag pozitivitás
/ SZEGED /



Cand.alb. ellenanyag pozitivitás
/SZEGED/

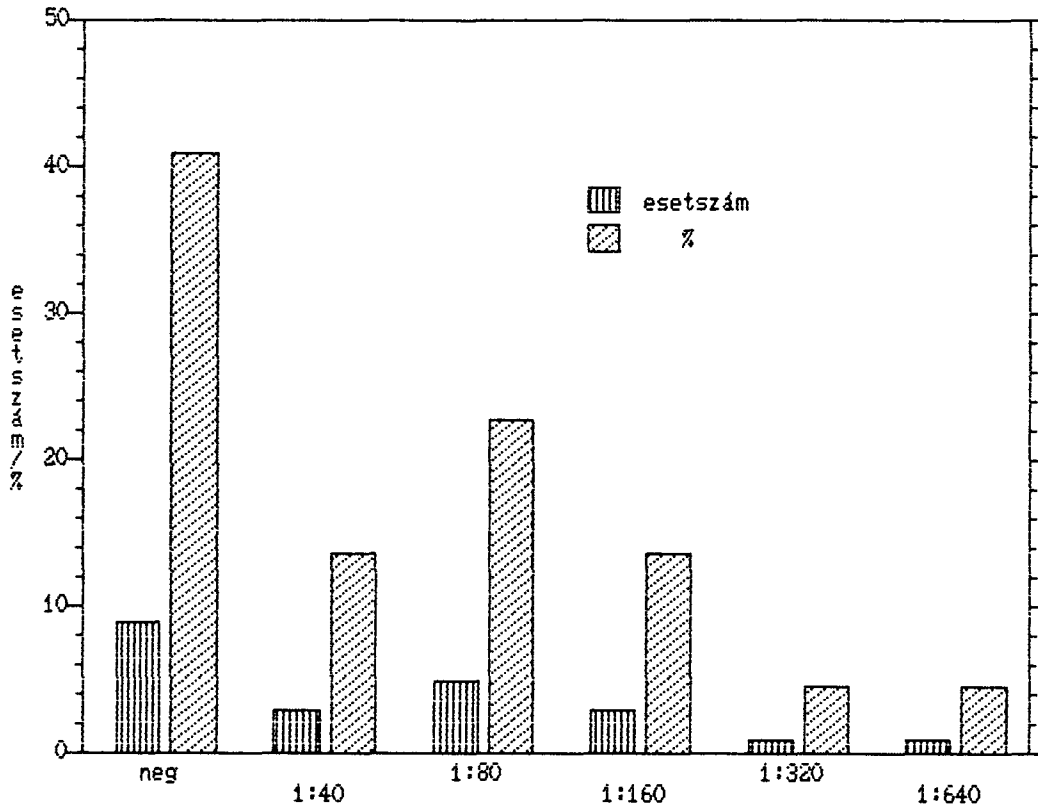


3.3.6. A vesetransplantáción átesett egyének szűrő- vizsgálati eredményei.

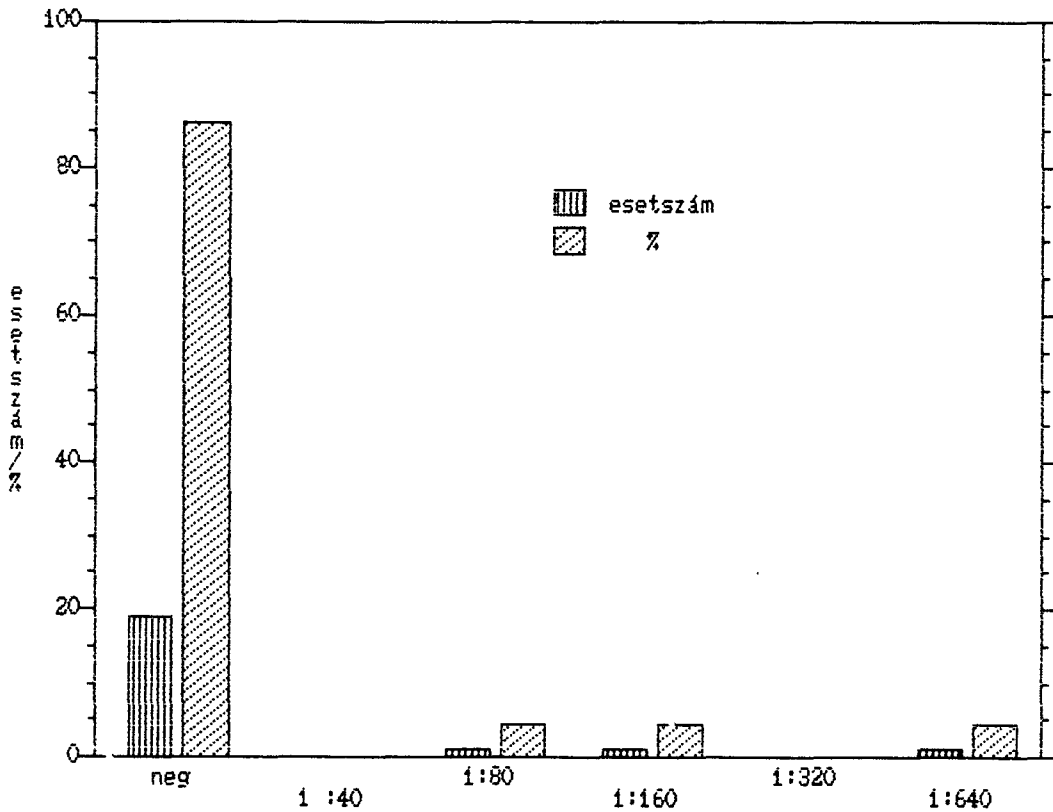
Összesen 22 veseátültetésen átesett egyén anyagát tudtuk megvizsgálni a két candida antigénnel szemben. 8-nál nem volt Candida guilliermondii pozitivitás a többi esetben 1:40-1:320 közötti pozitív titerértékek voltak, míg Candida albicansnál 19 esetben volt negatív és 3 esetben pozitív az agglutinációs vizsgálat eredménye. Ezek 1:320 és 1:640-es titerértéket mutattak. A százalékos megoszlást a 9-10. ábra mutatja.

Egy beteg transzplantáció előtti és utáni eredményeit összesítettem a 18.táblázatban.

9. ábra Transzplantált betegek savójának
Can. guill. ellenanyag pozitivitása



10. ábra Transzplantált betegek savójának
Can. alb. ellenanyag pozitivitása



	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
Trpl. előtt						
C.guill.	-	-	-	-	-	-
C. alb.	-	-	-	-	-	-
Trpl. után						
C.guill.	++	+++	+	+	+	-
C.alb.	+	-	-	-	-	-

18.táblázat. Gy.P. vesetranszplantáció előtti és utáni titerértékei.

3.4. A vizsgálatok értékelése.

Az irodalmi adatokból látható, hogy a tenyésztési vizsgálatok során, akár egészséges, akár beteg emberek esetében is csak igen kis százalékban lehet a Candida guilliermondiit kimutatni. A szerológiai vizsgálatok során a gyárilag előállított és forgalomban lévő candida antigénekkal nem lehet elkülöníteni a Candida guilliermondii ill. a Candida albicans által okozott fertőzéseket.

Munkánk során a rendelkezésünkre bocsátott és a szabadalom alapján előállított antigénekkal végzett vizsgálatokkal a Candida guilliermondii előfordulásának gyakoriságára, a betegek esetében mint provokáló faktor szerepére, és az immunszuppresszív hatásnak kitett egyéneknél, a Candida guilliermondii által okozott opportunist fertőzés lehetőségére próbáltunk választ adni.

A véradók savóinak Candida guilliermondii és Candida albicans antigénekkal szembeni ellenanyag válaszának százalékos megoszlását tüntettem fel az 1-es és 2-es ábrán.

A két táblázatból kitűnik, hogy az egészséges véradók nak a Candida guilliermondii antigénnel szembeni antitest titere közel azonos mint ugyanezen egyének Candida albicans antigénnel szemben kiváltott agglutinációs módszerrel vizsgált immunológiai válasza. Ezt azzal magyarázzuk, hogy Karcag és a karcagi Véradoállomás vonzáskörzetébe tartozó 14 település mind mezőgazdasági területnek számít, az emberek nagy százaléka foglalkozik állattartással. Az irodalmi adatokból [43,58,53,72,9] kitűnik, hogy az állatoknál, és ezek közül is főleg a szarvasmarhákánál igen nagy számban fordulnak elő Candida guilliermondii fertőzések. Ilyen irányú feltevéseinket nem volt módunkban bizonyítani, mert más Vérellátó állomások anyagait nem vizsgáltuk.

Kimerítéses vizsgálatokat végeztünk, ha kis számban is a Candida guilliermondii antigén specifikitásának igazolására. Az eredményekből látható, hogy a Candida guilliermondii antigénnel végzett vizsgálatok megfelelőnek mondhatók.

De diagnosztikai szempontból mindenkor szükséges, akár egészséges, akár klinikai elváltozást mutató egyének esetében is az azonos savó párhuzamos tesztelése Candida guilliermondii és Candida albicans antigénekkal. Az agglutinációs próbáknál a végtiterérték számíthat irányadó -nak a fertőzöttség vonatkozásában.

Psoriasis vulgaris betegségben szenvedő betegek esetében a Candida guilliermondii provokáló szerepét vizsgáltuk a betegség kialakulásánál. A vizsgált betegek több

mint 50 %-nál találtunk pozitív ellenanyag választ. A betegek gyógykezelés utáni tünetmentes állapota lehetőséget ad arra, hogy a Candida guilliermondii provokáló szerepét feltételezzük a psoriasis vulgaris kialakulásánál.

Jakartában hasonló gombaszerológiai vizsgálatokat végeznek a psoriasis vulgaris betegségben szenvedő betegek szérummintáiból és a szeropozitív eseteknél Ketokonazol kúrát alkalmaznak igen jó eredménnyel, mondta JAN SUSILO a canadai XI. ISHAM kongresszuson, de eredményeiket nem publikálták még [61].

Az immunszupresszív gyógyszeres kezelésben részesülő betegek közül a malignus hematológiai betegségben lévők savómintáit volt lehetőségünk vizsgálni Candida guilliermondii és Candida albicans antigénekkal. Vizsgálati eredményeink azt mutatják, hogy a malignus hematológiai betegségben szenvedő és gyógyszeres immunszupresszív kezelésben részesülő betegek, a Candida albicans antigénnel szemben nagyobb számban mutatnak pozitív ellenanyag választ. De a Candida guilliermondii-nak is lehet az opporunista fertőzés okozója.

A haematológiai osztályon az immunszupresszív kezelések megkezdésével egyidőben a malignus haematológiai betegségben szenvedők antimicotikus kezelésben is részesülnek, hogy lehetőség szerint kivédjék a gombás infekciókat.

A hemodializált betegek endogén immunszupresszív hatás alatt állnak, és általában nagyobb arányban részesülnek transzfúzióban. Vizsgálataink során arra kívántunk választ

kapni hogy , ezeknél a betegeknél a Candida guilliermondii okozhat-e opporunista fertőzést.

Az elvégzett agglutinációs és kis számú precipitációs vizsgálatok azt mutatják, hogy ha fertőzés gyanuja merül fel, nem szabad elvetni a Candida guilliermondii korokozó szerepét sem. Ezekben az esetekben ajánlott az ilyen irányu szerológiai vizsgálatok elvégzése is.

A 19 vizsgált, transzfuziót kapott hemodializált betegek savóinál, nagy százalékában mutatható ki Candida guilliermondii ellenanyag pozitivitás. A transzfúzió mennyisége és az ellenanyag pozitivitás mértéke között nem lehetett összefüggést kimutatni. Azt, hogy az ellenanyag pozitivitás növekedésének van-e összefüggése a transzfúzióval, jelen esetben csak feltételezni tudjuk, hivatkozva a vizsgálaink első részére. Bizonyítani nem tudjuk, mert nem álltak rendelkezésünkre a betegek tansfúzió előtti vérmintái és azon Vérellátó állomás donorainak anyagai sem, ahonnan a vért kapták.

A hat dializáló állomás savómintáinak ellenanyag titerértékeit összehasonlítva a igen eltérő eredményeket kaptunk. A dializáló állomások ilyen irányú további vizsgálatai meghaladják e-munka témakörét, így a vizsgálatokat ilyen irányban nem folytattuk tovább.

A vesetranszplantált egyének esetében végzett szerológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy a pozitív szerológiai eredmények száma a Candida guilliermondii antigénnel végzett vizsgálatokban jelentős a Candida albicanssál szemben. A vesetranszplantáltak esetében a fertőzés lehetősége még nagyobb, egyfelől, mert a betegek a transzplantáció előtt dializálva vannak és ez idő alatt nagyobb mennyiségű

transzfúsiót igényelnek, másrészt ilyen irányú vizsgálatok a vesedonorok vonatkozásában sem történnek, és nem utolsósorban a transplantáció után nagy dózisba kapnak immunszuppresszív szereket.

A precipitációs antigént ökológiai problémák miatt sajnos csak az általunk fontosabbnak tartott esetekben tudtuk használni. Ennek kiküszöbölése érdekében próbáltuk meg átvinni a precipitációs módszert ELISA technikára. Az adott precipitációs antigént megpróbáltuk adaptálni az ELISA módszerhez. Módszertanilag magunknak kellett megoldani minden kérdést, mert az antigén ilyen jellegű tulajdonságai nem voltak előtte ismertek. Jelenleg a módszer kidolgozása még folyamatban van, ezért e munkában bővebben nem kívánok róla beszámolni.

3.4.1. Statisztikai elemzések eredményei.

A Candida guilliermondii és Candida albicans agglutinációs vizsgálatok eredményeinek összehasonlítását - az előző fejezetekben leírtakon túl - statisztikai elemzéssel végeztük el. Az elemzésekhez a gyakorisági eloszlások homogenitásvizsgálatának módszerét használtuk [74].

A vizsgálatba bevont savók ellenanyag titereinek eredményei alapján összesítettük a negatív és különböző mértékben pozitív esetek számát, amelyet a 19. és 20. táblázat tartalmaz.

Vizsg. csoport	Esetszám						
	N	P1	P2	P3	P4	P5	
DONOR	302	66	31	18	5	2	424
PV	46	25	16	10	7	6	110
MH	20	3	3	4	3	0	33
HE	70	19	25	11	8	1	134
TR	8	4	4	3	1	2	22
	446	117	79	46	24	11	723

19. táblázat. A Cand. guill. agglutinációs vizsgálatok
összesített eredményei

Vizsg. csoport	Esetszám						
	N	P1	P2	P3	P4	P5	
Donor	323	58	26	12	4	1	424
PV	60	19	12	13	5	1	110
MH	18	4	6	3	1	1	33
HE	90	12	15	14	2	1	134
TP	19	0	1	1	0	1	22
	510	93	60	43	12	5	723

20. táblázat. A Cand. alb. agglutinációs vizsgálatok
összesítése.

Az 5 - 5 csoportban az ellenanyag negatív és eltérő mértékben pozitív esetek gyakorisági eloszlásának összehasonlító elemzése alapján

- a Can.alb. mérésekre a $(\chi^2)=58.6$, a Cand.guill. eredményekre a $(\chi^2)=83.9$,
- az 5*6 -os adatbázis esetén , FG=20 szabadságfokra

a P 0.1% szintre megadott érték: 45.3,

- mivel mindkét adatbázis (Chi²) értéke meghaladja a megadott standard értéket, megállapítható hogy a vizsgált csoportok ellenanyag reakciója szignifikánsan különbözik.

Az eltérő ellenanyag reakciók igazolása nem ad felvilágosítást arra, hogy melyik csoport vagy csoportok eloszlása különbözik a többi csoporttól. Ennek tisztázása végett végeztük el páronként a csoportok eloszlási homogenitás vizsgálatát is. Az elemzés eredményeit a 21. táblázatban foglaltuk össze.

Vizsg. csoport	Chi ² értékei			
	PV	MH	HE	TR
Cand.albicans				
Donor	32.0 (***)	18.7 (***)	17.9 (**)	12.5 (*)
PV		2.6 (-)	7.1 (-)	11.1 (*)
MH			3.7 (-)	7.7 (-)
HE				6.9 (-)
Cand. guill.				
Donor	48.6 (***)	16.5 (**)	32.4 (***)	29.9 (***)
PV		7.3 (-)	9.3 (*)	1.3 (-)
MH			3.3 (-)	6.6 (-)
HE				8.7 (*)

21.táblázat. A csoportok páronkénti homogenitás vizsgálatának eredményei.

A bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy szignifikáns különbséget mutat a véradó donorok és a vizsgálatban szereplő betegek eredménye. A három vizsgált betegség csoport között megbízható különbség nem mutatható ki, sem a Cand.alb., sem a Cand.guill. ellenanyag reakcióval.

A csoportokon belül a két módszer összehasonlítására elvégzett homogenitás elemzések eredményei:

Vizsg. csoport	Chi ² értékei
Donor	0
PV	7.5
LE	3.4
HE	10.5 (*)
TR	12.5 (*)

Az értékelés eredményei alapján a két módszer nem mutat megbízható különbséget. Ez alátámasztja azt a megállapításunkat, hogy a gombás fertőzéseknel általában egyaránt ok lehet a Cand.alb és a Cand.guill. megjelenése.

4. Összefoglalás

Célkitűzésünk volt, hogy a Candida guilliermondii antigénnel szemben képződött antitest választ vizsgáljuk az egészséges populációban és a nagymennyiségű transfúziót kapott betegeknél.

A vizsgálataink során a donorok 29,8% nál találtunk ellenanyag pozitivitást a direkt agglutinációs módszerrel. Ezeknél a mintáknál elvégeztük az agglutinációs vizsgálatokat párhuzamosan a Candida albicans antigénnel is

Munkánk során sor került a psoriasis vulgaris betegségben szenvedő betegek szűrésére is ,mint egy olyan betegségcsoport vizsgálatára akik transfúzióban ugyan nem részesülnek, de mint provokáló faktor a Candida guilliermondii szerepet játszhat. A betegek igen nagy százalékánál találtunk pozitív ellenanyag választ. A vizsgált szeropozitív betegek nagy százaléka Nizoral gyógyszeres kezelésben részesült igen jó eredménnyel.

A nagymennyiségű transfúziót kapó betegek savómintái közül két betegség csoportba tartozó minták kerültek feldolgozásra: a malignus haematologiai betegek anyagai, és a haemodialízis kezelésben részesülők. A haemodializált betegek esetében 47,8% ban kaptunk Candida guilliermondii antigénnel szemben pozitív ellenanyag választ. Arra,hogy a magas ellenanyag válasz kialakulásában van - szerepe a nagymennyiségű transfúziónak biztos választ adni jelenleg nem tudunk, mivel a munkánk ilyen irányu folytatása meghaladja lehetőségeinket.

A vesetranszplantáción átesett egyének esetében is végeztünk szűrővizsgálatokat. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a Candida guilliermondii opportunistafertőzés esetleges kórokozójaként figyelembe kell venni.

Diagnosztikai szempontból mindenkor szükséges, akár egészséges, akár betegek esetében is az azonos savó párhuzamos teesztelését Candida guilliermondii és Candida albicans antigénekkkel is.

Elfogadható diagnosztikai értékű lehet minden vizsgálat alá vetett anyag esetében, az agglutinációs próba, a kapilláris csöprecipitációs próba, ill. az ELISA vizsgálatok együttes értékelése.

Az eredményekből látható, hogy az immunszuppresszív hatásnak kitett egyének esetében szükséges nem csak a Candida albicans, hanem a Candida guilliermondii vizsgálata is. Valamint a transzplantációk során is szükséges lenne a betegek és a donorok ilyen irányú szűrővizsgálatai az esetleges mycologiai infekciók kivédése miatt.

Szükségnek tűnik a vizsgálatok továbbfolytatása a pikkelysömörös betegeknél is, akik nagy százalékánál tünetmentes állapotot tudtunk elérni a pozitív szerológiai reakciót mutató betegek közül.

A vizsgálatok kivitelezésére az első lépésben az ellenanyag vizsgálatok is megfelelőek a direkt agglutinációs módszerrel, de igen fontosak és szükségesek a precipitációs vizsgálatok is. Ezek megvalósításához mielőbb szükséges az ELISA módszer kidolgozása és bevezetése is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetem szeretném kifejezni Gál György professzor Urnak a munkám során nyújtott szakmai tanácsaiért, Dobozy Attila professzor Urnak a szakmai utmutatásért, Molnár József professzor Urnak szakmai segiségéért. Sutka Pál kandidátus Urnak, hogy az antigént rendelkezésemre bocsátotta, és szakmai tanácsokkal segítette munkámat. Szabó János jelenlegi és Zsembeli József volt kórház igazgató Uraknak, hogy munkám elvégzéséhez lehetőséget biztosítottak. Sántha József főorvos Urnak közvetlen munkahelyi vezetőmnek, aki munkám elvégzésében segítségemre volt.

Ezúton mondok köszönetet Mihály Lászlóné és Nagygyörgy Edit asszisztenseknek, akik a vizsgálatok kivitelezésében segítségemre voltak.

IRODALOM

1. ADACHI, K. 1988. Fungaemia in the aged.
Japanese J. of Med. Mycology, 29 (2), 108-112
2. AINSWORTH, G. C., AUSTWICK, P. K. C., BARLOW, A. J. E. 1977. Nomenclature of fungi pathogenic to man and animals.
4th edition HM Stationery Office London
3. AL-DORRY, Y., BAKER, A. C. 1971. Comparative observation of ultrastructure of five Candida.
Mycopath. Mycol. Appl., 44, 355-367
4. AMEMIYA, J., KITAJIMA, H., OKAMOTO, K. 1987. Candida spp. in milk, skin, faeces and litter from dairy cows.
Bulletin of the Faculty of Agric. Kogishima Univ. 37, 175-181
5. ANGUS, K. W., GILMOUR, N. J. L., DAWSON, C. O. 1973 Alimentary mycotic lesions in cattle: a histological cultural study.
J. Med. Microbiol., 6, 207-213
6. BALOG, F., RÉNYI-V. F., TABARA, I. 1985. Dializiskezelés, 145-154, Medicina Könyvkiadó Budapest
7. BATISTA, A., SILVEIRA, J. 1959. in: The yeasts. A taxonomic study. (2nd edition). Genus 2. Candida. LODDER, J. (editor).
Amsterdam and London. North-Holland Publishing Company. 1970.
8. BÁLINT, P. 1962. Klinikai laboratóriumi diagnosztika, 902-914, Medicina, Könyvkiadó Budapest
9. BERGER, C., FREI, R., GRATWHOL, A., SCHEIDEGGER, C. 1988. Bottled lemon a cryptic source of invasive Candida infections in the immunocompromised host.
J. Inf. Dis. 158, 654-655
10. BERGMANN, O. J., KILIAN, M., ELLEGAARD, J. 1989. Potentially pathogenic microorganisms in the oral cavity during febrile episodes in immunocompromised patients with haematologic malignancy.
Scand. J. of Infect. Dis. 21. (1) 43-51
11. BODEY, G. P. 1966. Fungal infections complicating acute leukemia.
J. Chron. Dis. 17, 667-687

12. BODEY, G. P., FAIRSTEIN, V. 1985, Candidiasis, Raven Press, New-York
13. BRUUN, B., BANGSBORG, J., HOVGAARD, D. SKINHOY, P. 1988. Bacteremia and candidemia in haematological malignancies; microbiological findings and antibiotic susceptibilities. Scandinavian J. of Infections Diseases, 20(5), 503-509
14. CAMPO, W. M. 1984. Mycological study of 150 patients with stasis ulcer. Rev. Cubana de Hig. Epid., 22, 321-326
15. CHOW, V. T. K., HO, B., HONG, G. S., LIU, T. C. 1986. Bacterial and mycotic otological infections in Singapore. J. of Hygiene, 97, 385-392
16. CLERCK, L., DEQUEKER, J., WESTHOVEN, R., HAUGLUSTAINE, D. 1988. Candida parapsilosis in a patient receiving chronic hemodialysis. J. of Rheumatology, 15(2), 372-374
17. EDELSTEIN, H. E., MCCABE, R. E., LIEBERMAN, E. 1989. Perinephric abscess in renal transplant recipients: report of seven cases and review. Rev. Int. Dis., 11, 569-577
18. EISENBERG, E. S., LEVITON, J., SOEIRO, R. 1986. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of literature. Rev. of Infect. Dis., 8, 309-321
19. FISCHERMAN, O., and et. al. 1988. Ungeum alterations in HIV seropositive patients. X. Congress of the ISHAM, Abst. 122, Barcelona
20. FITZGERALD, E. J., COBLENTZ, C. 1988. Fungal microabscesses in immunosuppressed patients - CT appearances. J. of the Can. Assoc. of Radiol., 39, 10-12
21. FÖLDES, M., BÉRCZI, M., MATYI, A., DOBOZY, A. 1989. Candida albicans ellenanyag-titer és keringő antigén meghatározás hematológiai betegekben. Bőrgy. és Venerológiai Szemle, 65, 247-251
22. FRIEDERICH, E., KÜHN, G., SCHWARTZ, G., GENZ, V. 1980. Der Präzipitations test in der Serodiagnostik der Kandidiose. Derm. Monatschr., 166, 30-36
23. GALGOCZI, J. 1972. Gombás megbetegedések. Medicina Könyvkiadó, Budapest

24. HAJSIG, M., SETINSKI, Z., TOPOLKO, S. 1962. Kvasnice i njihove maslicne gljivice u genitalnim organima krave i junica J. Istrzinaja na Kladonic-kom materialjaln. Vet. Arh., 32, 232-276
25. HAUPTMAN, B., JASINSKA, S., SIELICKA, B. 1961. Infections of sheep with Saccharomycetes. Med. Vet., 17, 22
26. HAY, R. J., BARAN, R., MOORE, M. K., WILKINSON, J. D. 1988. Candida onychomycosis -an evaluation of the role of Candida species in nail disease. British J. of Dermatology, 118(1), 47-58
27. HELD, J. L., BERKOWITZ, R. K., GROSSMAN, M. E. 1988. Use of touch preparation for rapid diagnosis of disseminated candidiasis. J. of the Am. Acad. of Dermatology, 19(6), 1063-1066
28. HOMMEL, M., KIEN TRUONG, T., BIDWELL, D. E. 1976. Technique immuno-enzymatique (ELISA) appliquée au diagnostic serologique des candidoses et aspergilloses humaines. Presse Med., 5, 2789
29. HOVGAARD, D., and et. al. 1988. Bacteremia and candidemia in hematological malignancies: clinical findings. Skand. J. of Infections Diseases, 20(5), 495-501
30. HUGH-JONES, M. E., AUSTWICK, P. K. C. 1967. Epidemiological studies in bovine mycotic abortion. I. The effect of climate on incidence. Vet. Rec., 81, 273-276
31. HUNYADI, J., DOBOZY, A. 1983. Genetikai, epidermális és immunológiai tényezők, valamint ezek kölcsönhatásának szerepe a psoriasis vulgaris etiopatogenezisében. Bőrgy. és Veneriológiai Szemle, 59, 97-105
32. KANNO, H. 1988. Identification and susceptibility of clinically isolated yeasts and background of the patients. Japanese J. of Medical Mycology, 29(2), 100-107
33. KAPRE, R. 1987. Coexistence of free antigens, free antibodies and immune complexes in sera from patients with suspected deep-seated Candidiasis. Mycoses, 32, 24-32



34. KARUCZKA, E., SZABO, J., SANTHA, J., SUTKA, P. 1989. Examination for the presence of *Candida guilliermondii* in psoriasis vulgaris. FEMS-Symposium on Candida and Candidamycosis, Abst. 77, Alanya
35. KARUCZKA, E., SANTHA, J., SUTKA, P. 1989. Véradók szűrése *Candida guilliermondii* fertőzöttségre. Transzfúzió, 22, 49-51
36. KARUCZKA, E., GÁL, GY., KISS, É., ZSEMBELI, J., SÁNTHA, J. 1990. Serological experiments with *Candida guilliermondii* antigen in the bloodserum of haemodialysis patients. IUMS Congress, Abstr. 191, Osaka
37. KARUCZKA, E., SZABO, J., SUTKA, P. 1991. Examination for the presence of *Candida guilliermondii* in psoriasis vulgaris. XI. Congress of the ISHAM, Abstr. 258, Montreal
38. KARUCZKA, E., GAL, Gy., SANTHA, J., SZABO, J., SUTKA, P. 1989. *Candida guilliermondii* antitest előfordulásának gyakorisága krónikus urémiás betegek szérumában. Magyar Immunológiai Társ, Vándorgyűlése, 49, Szeged
39. KELLER, F., BARFUSS, T., SCHUBERT, E., SAHLER, G. 1976. *Candida*-Besiedlung und *Candida*-Antikörper bei immunsuppressiv behandelten. Mycosen, 19, 389-399
40. KUDRIAVSKAYA, V. M., PYRIG, L. A., RUDENKO, A. V. 1988. Complications due to *Candida* fungi in patients with glomerulonephritis in the course of pathogenetic therapy. Uracheboe Delo, 6, 82-85
41. LOPEZ-MATINEZ, R., RUIR-SACHEZ, D., VERIR-CHAVEZ, E. 1984. Vaginal candidiasis. Opportunistic factors and clinical correlation in 600 patients. Mycopath., 85, 167-170
42. MINTZLAFF, H. J., CIEGLER, A., LEISTNER, L. 1972. Pathogenic and toxogenic yeasts and mould fungi in meat and products. Arch. Lebensmitthyg., 23, 287-291
43. MITROIU, P., TOMA, C. 1966. Identification of levuriform fungi from bovine mastitis. Lucr. Inst. Cerc. Vet. Bioprep. Pasteure, 4, 189-211

- 44.MOK,W.Y.,BARRETO-da-Silva,M.S. 1984. Mycroflora of the human dermal surfaces.
Can. J. Microbiol.,30,1205-1209
- 45.MORRIS,C.A.,MORRIS DELIA,F. 1967. Normal vaginal microbiology of women of childbearing age in relations to the use of oral contraceptives and vaginal tampons.
J. Clin. Path.,20,636-640
- 46.MULLER,J.,KAPPE,I.,SCHEIDECKER,R.,FESLER,R., 1986,
Die serodiagnostik einheimischer, tief-lokalisierter mykosen.
Methodenstandard, 1-28, Inst. für Parasitologie und Mykologie der Univ. Freiburg
- 47.NAGY,B., and et.al. 1989. Candida guilliermondii infection in infertile couples.
FEMS-Symposium on Candida and Candida-mycosis,88, Alanya
- 48.NAGY,B., and et.al. 1989. Candida guilliermondii var. guilliermondii infection in infertile women.
Mycosen,32,9,464-468
- 49.NGEOW,Y.F.,SOO-HOO,T.S. 1989. Incidence and distribution of vaginal yeasts in Malaysian women.
Mycosen,32,563-567
- 50.NICOLET,J.,STECH,W.,GERBER,H. 1965. Candida guilliermondii as a cause of disseminated sclerosis of skin in hourses.
Schweiz. Arch. Tierheilk.,107,185-196
- 51.OKAMOTO,K.,YASUNAGA,K.FUJIMOTO,H.AMEMIYA,J. 1988. Species distribution of Candida in the mammary gland of slaughtered dairy cattle .
/Bulletin of the Faculty of Agriculture/
Lab. Vet. Public Health, Kagoshima Univ.
38,151-157
- 52.PEREIRO,M. and et.al. 1988 .Isolated yeasts fungi of haemodialysis patients in the general hospital of Galicia .
Abst. X.Congress of the ISHAM, 106,
Barcelona
- 53.PIRLEA,F.,GAROIU,M.,MITROIU,P. 1976. Studies on the presence of fungi in bovine mastitis.
Rev. Crest. Anim., 26,33-37
- 54.REMINGTON,J.S.,GAINES,J.D.,GILMER,M.A. 1972. Demonstration of Candida precipitins in human sera by counterimmunelectrophoresis.
Lancet,4,413

55. SANTHA, J., KARUCZKA, E., SUTKA, P. 1988. Screening blood donors infected with *Candida guilliermondii* var. *guilliermondii*. Abst. X. Congress of the ISHAM, 107, Barcelona
56. SEGAL, E., ROMANO, A., EYLAN, E., STEIN, R. 1974. Yeasts associated with ocular infections. Mycopath. Mycol. Appl., 54, 31-34
57. SEEBACHER, C. 1977. Zum *Candida albicans* agglutinationstiter bei jungen Säuglingen. Mycosen, 30, 1-8
58. SMITH, J. 1967. Candidiasis in animals in New Zealand. Sab., 5, 220-225
59. SMITH, R., ENGLISH, M.P., WARIW, R.P. 1974. The pathogenic status of yeasts infecting ulcerated legs. Brit. J. of Dermatology, 91, 697-698
60. SOYUER, U., ASCIOGLU, ., AKTAS, E. 1989. The pathogenic role of *Candida* in Psoriasis. FEMS-Symposium on *Candida* and Candidamy-cosis
61. SUSILO, J., 1991, Szóbeli közlés, Medicine University of Indonesia, Jakarta
62. SUTKA, P., MESZAROS, J., DOBOLYI, CS., NOVAK, E. 1977. Genital and generalized mycosis in breeding bulls caused by *Candida guilliermondii*. Proc. 5th. Intern. Spec. Symp. Symp Keszthely
63. SUTKA, P., MESZAROS, J. 1978. Tenyészbikák *Candida guilliermondii* fertőzöttsége. Magyar Ao. Lapja, 33, 131
64. SUTKA, P., SOOS, P. 1978. Infection der mesenterialen Lymphknoten eines Bullen mit *Candida guilliermondii* and *Candida parapsilosis*. Proc. 8th. Intern. Myc. Symp., Erfurt
65. SUTKA, P. 1978. *Candida guilliermondii* infection of bulls. Thesis of Hung. Acad. Sci., Budapest
66. SUTKA, P. 1980. Kandidátusi értekezés
67. SUTKA, P., SUTKA, K. 1980. Hungarian Patient No 183115.
68. SUTKA, P. 1983. *Candida guilliermondii* var. *guilliermondii* infection in cows slaughtered because of infertility and udder inflammation. Acta Veterinaria /Beograd/, 5-6, 287-289

69. SUTKA, P., SUTKA, K. 1986. Antigen for detection of *Candida guilliermondii* var. *guilliermondii* infection in ruminants.
Inst. Pasteur First Intn. Symposium
Paris
70. SUTKA, P., SUTKA, K. 1987. Process for the production of immunobiological preparations applicable in the diagnosis, prevention and treatment of *Candida guilliermondii* infection
U.S. Patent No 4678748.
71. SUTKA, P., MÁRKUS, E., PINTÉR, S. 1988. Systemic disease caused by *Candida guilliermondii* in nine years old child.
Abst. X. Congress of the ISHAM, 101,
Barcelona
72. SUTKA, P. 1988. *Candida guilliermondii* infection of the central nervous system in breeding bulls.
Abst. X. Congress of the ISHAM, 37,
Barcelona
73. SUTKA, P. 1991. *Candida guilliermondii* infection of geese and inflammation of phallus protrudens.
Abst. XI. Congress of the ISHAM, 98,
Montreal
74. SVÁB, J., 1973, Biometriai módszerek a kutatásban,
Mg. Kiadó, Budapest
75. SZABO, J., KARUCZKA, E., SANTHA, J., SUTKA, P. 1989. Agglutination and precipitation tests of *Candida guilliermondii* antigen with psoriasis vulgaris betegségben.
Magyar Immunol. Társ. XIX. Vándorgyűlés,
Szeged
76. SZABO, J., KARUCZKA, E., SUTKA, P. 1991. Serological examinations using antigens of *Candida guilliermondii* in psoriasis vulgaris.
11th. Hungarian Congress of Microbiol.
Budapest
77. TOMISKOVA, A. 1988. Opportunistic mycoses in patients with immunodeficiency.
Abst. X. Congress of the ISHAM, 101,
Barcelona
78. UTELY, J. R., and et. al. 1973. Valve replacement for bacterial and fungal endocarditis. A comparative study.
Circulation, 48, 42-47
79. WEGMANN, T. 1987. Medical Mycology-A Practical Guide,
27-140, Editions "ROCHE", Basle,
Switzerland

2979

1992