

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**KANDİDA TÜRLERİNE BAĞLI ÜRİNER SİSTEM  
İNFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE ANTİFUNGAL  
DUYARLILIK ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. SİNAN KARAKADIOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. ÇİĞDEM BANU ÇETİN**

**MANİSA 2013**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde deneyim ve bilgilerinden yararlandığım çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Özlem TÜNGER, Doç. Dr. Çiğdem Banu ÇETİN ve Yard. Doç. Dr. Şebnem ŞENOL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım hocam sayın Doç. Dr. Çiğdem Banu ÇETİN'e ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında büyük destek aldığım Prof.Dr.Kenan Değerli'ye, ihtisasım süresince yardımlarını esirgemeyen asistan, hemşire, sekreter, memur ve tüm personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Ayrıca bugünlere gelmemde emekleri olan ailem ve nişanlım Özge ELMAS'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. KANDİDA TÜRLERİ	
2.1.1. Morfoloji ve üreme özellikleri	
2.1.2. Hücre yapısı	
2.1.2.1. Hücre iskeleti	
2.1.2.2. Hücre duvarı ve antijenik yapı	
2.1.2.3. Hücre membranı	
2.1.3. Virülans faktörleri	
2.1.3.1. Konak hücre yüzeyine tutunma (adezyon)	
2.1.3.2. Maya hif dimorfizmi	
2.1.3.3. Fenotipik değişim	
2.1.3.4. Serum aspartil proteinazlar (SAP)	
2.1.3.5. Fosfolipazlar	
2.1.3.6. Not 5 proteini	
2.1.3.7. Biyofilm	
2.1.3.8. Hemolizin	
2.1.3.9. İmmün yanıtta kaçma	
2.1.4. Kandida türlerinde antifungal duyarlılık	
2.2. KANDİDA'YA BAĞLI ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU	
2.2.1. Epidemiyoloji	
2.2.2. Risk faktörleri	
2.2.2.1. Diabetes Mellitus	
2.2.2.2. Antibiyotik kullanımı	
2.2.2.3. Üriner Sistem Kateterleri	
2.2.2.4. Diğer Risk Faktörleri	

- 2.2.3. Mikrobiyoloji
- 2.2.4. Patogenez
- 2.2.5. Klinik
  - 2.2.5.1. Kontaminasyon
  - 2.2.5.2. Asemptomatik Kandidüri
  - 2.2.5.3. *Candida* Sistiti
  - 2.2.5.4. *Candida* Piyelonefriti
  - 2.2.5.5. Renal Kandidiyazis
- 2.2.6. Tanı
- 2.2.7. Tedavi
  - 2.2.7.1. Önceden sağlıklı hastalarda asemptomatik kandidüri
  - 2.2.7.2. Yatkinlığı olan ayaktan hastalarda asemptomatik kandidüri
  - 2.2.7.3. Yatkinlığı olan yatan hastalarda asemptomatik kandidüri
  - 2.2.7.4. Semptomatik kandidüri
    - 2.2.7.4.1. Sistit
    - 2.2.7.4.2. Piyelonefrit
    - 2.2.7.4.3. Prostatit
    - 2.2.7.4.4. Epididimo-orşit
    - 2.2.7.4.5. İdrar yollarında fungus topları (bezeorlar, miçetomlar)
  - 2.2.7.5. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda kandidüri
- 2.2.8. IDSA (2009) önerileri
  - 2.2.8.1. Asemptomatik kandidüri
  - 2.2.8.2. Semptomatik kandidüri
- 2.2.9. Kandidürili Hastanın Değerlendirilmesi
- 2.2.10. Kateter ya da Üriner Drenaj Kateterlerinin Çıkarılması
- 2.2.11. Antifungal Tedavi
  - 2.2.11.1. Amfoterisin B
    - 2.2.11.1.1. Lokal uygulama
    - 2.2.11.1.2. Sistemik tedavi
  - 2.2.11.2. Azol bileşikleri
  - 2.2.11.3. Flusitozin

2.2.11.4. Diğer antifungal ilaçlar	
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>37</b>
3.1. Hastaların seçimi	
3.2. Mikrobiyolojik yöntem	
3.3. Duyarlılık testleri	
3.4. İstatistiksel analiz	
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>40</b>
4.1. Hastaların demografik özellikleri	
4.2. Risk faktörleri	
4.3. Klinik bulgular ve kandidemi	
4.4. Laboratuvar bulguları	
4.5. Mikrobiyolojik bulgular	
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>VI. ÖZET</b>	<b>64</b>
<b>VII. SUMMARY</b>	<b>66</b>
<b>VIII. KAYNAKLAR</b>	<b>68</b>

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

*Candida* türleri deri, mukoza ve gastrointestinal sistemin normal florasında yer alırlar. Doğumdan hemen sonra mukozalarda kolonize olur ve endojen enfeksiyon gelişimi için risk yaratırlar (1, 2, 3, 4). Normal bireylerin %30-50'sinin oral ve gastrointestinal kanalında bulunurlar. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında kandidiyazis olarak isimlendirilen yüzeysel veya derin, akut veya kronik enfeksiyonlara neden olurlar (2). Doğada da yaygın olarak bulunan *Candida* cinsi 200'e yakın tür içermekle birlikte çok azı insanda hastalık etkenidir. En sık görülen kandidiyazis etkeni *Candida albicans*'tır. İnsanda hastalık oluşturan diğer önemli türler; *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*'dır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Kandidüri, tanı ve tedavi konusunda pek çok yanlış değerlendirmenin yapılabildiği önemli bir sağlık sorunudur. İdrardan *Candida* türlerinin üretilmesi kontaminasyon veya kolonizasyon gibi genellikle tedavisi gerekmeyen bir bulgu olabileceği gibi, üriner sistem enfeksiyonu ya da tedavisi yaşamsal önem taşıyan sistemik bir enfeksiyonun göstergesi olabilir (5). İdrar kültürlerinden kandidaların soyutlanması genellikle gerçek enfeksiyondan daha çok kolonizasyonu düşündürülebilir. (8, 9, 10). Kandidüri, antibiyotik kullanımı, üriner kateter varlığı ve diyabetes mellitus ile yakından ilişkilidir ve bu tür risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile önlenebilir (10). Kandidemi gelişimi bakteriürinin aksine kandidürili hastaların çoğunda gözlenmez. Yapılan çalışmalarda kandidemi gelişme oranının düşük (%1-8) olduğu bildirilmiştir. Ender olarak idrarda maya varlığı sistemik bir enfeksiyonun veya kandideminin işareti olabilir. Özellikle ağır seyirli hastalığı

olan yenidoğanlardaki kandidüri sıklıkla kandidemiye veya sistemik bir tutulumu düşündürmektedir (11,12, 13, 14,15).

Kandidüri ve üriner sistem infeksiyonları için bildirilen risk faktörleri; yenidoğan, ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabetes mellitus, üriner sistem bozuklukları, genitoüriner tüberküloz, malinite, kronik böbrek yetmezliği, bağışıklık baskılayıcı tedavi, antibiyotik kullanımı, üriner sistem taşları, hemodiyaliz, cerrahi girişim, böbrek transplantasyonu, uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış, mesane disfonksiyonu, üriner kateter, üreteral stent gibi üriner sisteme uygulanan girişimler, birlikte bakteriüri bulunması ve nötropenidir (8, 9, 11, 13, 16, 17).

Eşlik eden hastalığı olanlarda kandidüriye bağlı kaba ölüm hızı yüksek olmasına karşın, idrar yolu infeksiyonuna atfedilen mortalite oranı düşüktür. Fransa'da yapılan büyük bir ileriye dönük çalışmada yoğun bakımda yatan tüm hastalarda kandidemi için mortalite oranı %61,8, kandidüri için %31,3 olarak saptanmıştır (11, 13).

Uzun yıllar boyunca *C. albicans* üriner sistemden en sık izole edilen tür olmuştur. Flukonazol kullanımının artmasıyla, non-*albicans Candida* türleri daha sık gözlenmeye başlanmıştır ve *C. albicans'a* kıyasla eradikasyonları daha zordur (13).

Günümüzde *Candida* türlerinin antifungal ilaçlara in vitro duyarlılığının saptanması amacıyla CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute) tarafından geliştirilmiş olan M27A3 sıvı mikrodilüsyon referans yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin rutinde uygulanabilirliği teknik olarak zor ve zaman alıcıdır (18, 19). Standart yöntemlerin ortaya çıkışı, hem bu yöntemlerin kliniğe yansımaları ile ilgili çalışmaların yoğunlaşmasına, hem de rutin laboratuvarlarda kullanılacak disk difüzyon, E test gibi daha pratik alternatif yöntemlerin araştırılmasına olanak sağlamıştır (20).

MİK değerlerinin belirlenmesinde kullanılan E-test yöntemi, kolay uygulanması, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması ve uygulama için özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmaması, 24 saatte sonuç verebilmesi ve rutin çalışmaya uygun olması nedeniyle ilgi çekmektedir (18, 19, 21). *Candida* türlerinin azol türevi antifungal ajanlara karşı duyarlılığının test edilmesinde

E-test ve altın standart CLSI yöntemleri kullanıldığında, her iki testin iyi bir uyum gösterdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (22, 23, 24).

Bu çalışmanın amacı, hastanemizde yatan *Candida*'ya bağlı üriner sistem infeksiyonu olan hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi, kandidemi birlikteliğinin saptanması ve tür düzeyinde tanımlanmış olan *Candida*'ların E-test yöntemi ile antifungal duyarlılıklarının belirlenmesidir. Çalışmada elde edilen sonuçlar ile *Candida*'ya bağlı üriner sistem infeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri olan hastaların izlem ve tedavisinde daha başarılı sonuçlar alınacak ve kandidüriye bağlı morbidite ve mortalite oranları azalacaktır.



## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KANDİDA TÜRLERİ

#### 2.1.1. Morfoloji ve üreme özellikleri

*Candida*'lar 3-5 µm çapında, yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak (blastosporla) çoğalan mayaşeklinded mantarlardır (1, 2, 3, 4). Ayrıca yalancı hif (psödohif) oluştururlar (1, 2, 4). Yalancı hif, arka arkaya tomurcuklanan blastokonidyumların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. *Candida* türleri arasında *C. albicans* blastokonidyum ve yalancı hif yanısıra gerçek hiflerde oluşturarak 'dimorfik' bir özellik gösterir (1, 2, 4). Serum içinde 37 derecede 2 saat inkübasyon sonunda boğum oluşturmaksızın uzayan çimlenme boruları ile gerçek hif (germ tüp) oluştururlar (1, 2, 15). Ancak tüm *C. albicans* suşlarında germ tüp testi pozitif olmadığı gibi (6, 12), özellikle *C. tropicalis* söz konusu olduğunda yalancı pozitif sonuçlar alınabileceği ve *C. dubliniensis*'inde germ tüp oluşturabileceği unutulmamalıdır (5). Patojen kandidalar arasında yalancı hif formu olmayan ve sadece maya hücresi oluşturan tek tür *C. glabrata*'dır. *C. albicans* tipik olarak mısır unu agarda iri, küre şeklinde klamidosporeler oluştururlar (1, 2,3, 4).

*Candida*'lar aerob koşullarda, pH 2-8 arasında ve 20-40 derece arasındaki ısılarda ürerler (1). *Candida* türleri Sabaraud-dekstroz agar (SDA) *Candida* türleri Sabaraud-dekstroz agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde oda ısısında ve 37 derecede 24 saatte üreyip genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve mayamsı kokulu koloniler oluştururlar (2, 4). *Candida* türleri SDA gibi rutin besiyerlerinde oluşturdukları kolonileri ve mısır unu gibi besinden fakir besiyerlerinde saptanan blastokonidyumların özellikleri ve blastokonidyumların yalancı hif boyunca dizilimlerine göre

farklılıklar gösterirler. Ancak türlerin kesin tanısı daha sonra yapılan şeker fermantasyon ve asimilasyon deneyleri ile konulur (2).

### **Kandida türlerinin morfolojik özellikleri :**

**C. albicans:** Yalancı ve gerçek hifler, yalancı hiflerin boğumları çevresinde kümeler oluşturmuş yuvarlak blastokonidyumlar ve hif uçlarında türe özgü kalın duvarlı, tek veya birkaç tane klamidospore bulundurur (2, 25).

**C. tropicalis:** Yalancı hif boyunca tek tek veya küçük kümeler oluşturmuş blastokonidyumlar, bazen yalancı hif uçlarında klamidospora benzer ancak ince duvarlı yuvarlak veya armut şeklinde hücreler şeklindedir (2, 25).

**C. parapsilosis:** Yalancı hif boyunca tek tek veya bazen küçük kümeler yapacak biçimde dizilmiş blastosporlar içerir. Çok önemli bir özelliği arada iri hiflerin bulunmasıdır, bunlara 'dev gözeler' denir (2, 25).

**C. krusei:** Yalancı hifler ve uzun 'ağaca benzer' dizilim gösteren blastokonidyumlar oluşturur (2, 89).

**C. glabrata:** Küçük, oval ve uçlarında tomurcuklanan blastokonidyumlar gözlenir. Yalancı hif oluşturmaz (2, 25).

**C. kefir (pseudotropicalis):** Yalancı hifler ve uzun blastokonidyumlar şeklindedir. Blastokonidyumlar çoğu kez yalancı hiften ayrılıp 'ırmakta yüzen kütük dizileri' gibi birbirine koşut bir dizilim gösterir (2, 25).

**C. guilliermondii:** Az sayıda kısa yalancı hif ve bunların boğumları çevresinde küçük blastosporların oluşturduğu kümeler şeklindedir (2, 25).

### **2.1.2. Hücre yapısı**

#### **2.1.2.1. Hücre iskeleti**

Fungal iskelet, turgor basıncına karşı koyan ancak, dinamik bir sistemdir. İskelet hücre duvarı ve hücre membranı ile bağlantılıdır. İskelet komponentlerinden olan mikrotubuller, membran dinamiğinde rol alırlar. İskeletin bir diğer bileşeni olan aktin, sitoplazmik akışkanlıktan sorumludur. Miyozin ise, aktinle birlikte organellerin hareketliliğini sağlar (1).

#### **2.1.2.2. Hücre duvarı ve antijenik yapı**

Hücre duvarı ozmotik basınca bağlı hücre patlamasına karşı koyar. Çeşitli moleküllerin iç ve dış ortama geçişlerinde rolü vardır. Hücre duvarı,

maya hücresinin değişik yüzeylere tutunmasında (adezyon) doğrudan görev alır. Duvar yapısında bulunan bazı maddeler antifungal ajanlar için hedef oluştururken, bazıları aynı zamanda immünolojik determinantlar taşır. Duvar komponentlerinin %80-90'ı karbohidratlar, %5-15'i protein ve %2-5'i lipitlerden oluşur. Karbohidratların ise %20-30'u mannoprotein, %50-60'ı b-glukan ve % 0,6-9'u kitin yapısındadır. *C. albicans*'ın maya ve hifal formlarında glukan ve mannan içeriği benzerdir fakat hifal hücrelerde kitin miktarı maya hücrelerine göre üç kat fazladır (1).

### **2.1.2.3. Hücre membranı**

Hücre membranı taşıdığı ozmoenzimler aracılığı ile moleküllerin iç ve dış ortama geçişinde rol alır. Kitin sentetaz gibi, duvar yapılarının sentezinde rolü olan enzimlerde membranda bulunurlar. Ayrıca *C. albicans*'ın morfogenezi (maya-hif dönüşümü ve hifal uçtan uzama) için gerekli olan sinyal iletiminde rol alan fosfolipaz C, adenilat siklaz, proteaz gibi enzimler de membranda yer alırlar. Kandidaların hücre membranında; fosfotidil kolin, fosfotidil etonamin, fosfotidil serin ve fosfotidil inozitol gibi fosfolipidler bulunur. Tüm mantarlarda olduğu gibi, kandidalarında hücre membranında sterol, membran lipidlerinin %20'sini oluşturur. Sterolün %95'i ergosterol formundadır. Ergosterol antifungal ilaçlar için en önemli hedeftir (1).

### **2.1.3. Virülans faktörleri**

#### **2.1.3.1. Konak hücre yüzeyine tutunma (adezyon)**

Adezyon, mayanın konak ile ilişki kurmasında ilk basamağı oluşturur. *Candida albicans*, aderansı en yüksek tür olmakla birlikte, aynı tür içinde adezyon yetenekleri farklı kökenler bulunabilir (1). Adherans mayanın vücut bölgelerine bağlanma ve çoğalmayı başlatmasına fırsat verdiğinden, önemli bir virülans özelliği olarak kabul edilir. Bağlanma muköz sekresyonun olduğu vajen, tükrük üretimiyle hücrelerin korunduğu oral kavite veya sıvı akımının olduğu üriner sistem için özellikle önemlidir. İnfeksiyöz mayalar, bu bölgelerle ilgili doğal temizleme mekanizmalarıyla başa çıkmak durumundadır. Etkili adherans özellikleriyle *C. albicans*'ın patojen olma eğilimine dair güçlü bulgular vardır, oysa *C. krusei* gibi zayıf bağlanan türlerde infektivite düşüktür (13).

### **2.1.3.2. Maya-hif dimorfizmi**

*Candida albicans* kökenlerinde kromozomal düzeyde önemli değişiklikler olabilmektedir. Bu değişikliklerin yansımaları arasında yer alan dimorfizm, maya-germ tüp dönüşümünü belirleyen bir süreç olup, önemli bir virülans faktörüdür. Hif formu maya formuna göre dokuya ve plastik yüzeylere daha fazla yapışır ve fagosite edilemez (1).

Klasik bilgi olarak *C. albicans*'ın doku tomurcuklanma fazı kommensal veya patojenik olmayan formu temsil ederken hif formu invaziv olarak kabul edilir. Bu nedenle, tomurcuklanmadan hif forma değişim, kommensalden patojenliğe ilerlemeyi yansıtır. Ancak günümüzde her iki formunda hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (1).

*C. glabrata* gerçek hif ve özel kültür koşulları olmadıkça pseudohif oluşturamaz. Maya evresinde sınırlı kalmış bu tür, *C. albicans*'tan sonra insanlarda idrar yolu infeksiyonu da dahil invaziv kandidiyazis yapan ikinci türdür. Bu hifsiz mayaların infeksiyon oluşturma yetenekleri olsa da, renal pelvis içinde nadiren renal kitle oluştururlar (13).

### **2.1.3.3. Fenotipik değişim**

*Candida albicans* kökenlerinde yüksek sıcaklıkta fenotipik değişim saptanmıştır. Bu değişim, başlıca iki kategoride gerçekleşmektedir:

1-Kolonilerdeki beyaz-opak değişimi, koloni düzeyinde olduğu kadar mikroskopik olarak da hücrelerin küresel ya da uzamış şekilde farklı görüntülerine yol açar.

2-Koloni morfolojisinde 'smooth' (düzgün yüzeyli) tipinden, miçelyal forma, yıldız tipi, halka tipi gibi değişik formlara değişim olabilir. İn vivo koşullarda da gerçekleşen bu değişimin, antifungal ilaçlara karşı direnç gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir (1).

### **2.1.3.4. Serum aspartil proteinazlar (SAP)**

*Candida albicans* kökenlerinin çoğunluğu ve daha az oranda da *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kökenlerince üretilir (1, 13). *C. albicans*'ın konak dokuya adheransını, hücre membranlarının parçalanmasını, mukozal

yüzeyle veya kan damarlarına invazyonunu sağlayabilir. Doku invazyonu sırasında kollajen, keratin, musin, antikorlar, kompleman ve sitokinler gibi yapısal ve immünolojik savunma proteinlerini parçalar (13).

#### **2.1.3.5. Fosfolipazlar**

Maya ve hifal formdaki *C. albicans* kökenlerinin %79'unda fosfolipaz aktivitesi saptanmıştır. Özellikle membran fosfolipidlerini parçalayarak epitelyal hücrelere tutunmada bu enzimlerin rolü olduğu ve dolayısıyla virülansa katkıda buldukları belirtilmektedir (1). Fosfolipaz üreten genlerin en yüksek görülme düzeyi mantarların hif ve pseudohif fazlarındadır. Ekstraselüler fosfolipaz aktivitesi non-*albicans* *Candida* türlerinde de gösterilmiştir, ancak oldukça düşük miktarlardadır (13).

#### **2.1.3.6. Not 5 proteini**

NOT 5 proteinin *C. albicans* kökenlerindeki bazı virülans faktörlerinin transkripsiyonunda düzenleyici role sahip olduğu saptanmıştır. Böylece mantarın hif oluşturmamasından, sodyum dodezil sülfat (SDS) deterjanına direncinden ve insan yanak epitellerine tutunmasından sorumludur (1).

#### **2.1.3.7. Biyofilm**

Biyofilmler, bir yüzeye tutunan ve dış polimerik matriks içinde gömülü olarak bulunan mikroorganizma topluluklarıdır. İnsanlardaki mikrobiyal infeksiyonların çoğunluğunda biyofilmin rolü olduğu öne sürülmektedir. Elektron mikroskopisi çalışmalarına göre *C. albicans* biyofilmi, ilk tutunmayı ve germ tüp oluşumunu içeren 3-6 saati takiben, 24-48. saatlerde maya, hif ve yalancı hiflerin yer aldığı ve kalınlığı 25-450 µm arasında değişen hücre dışı polimerik materyal oluşumu şeklindedir. *Candida* biyofilmleri ilaçlara karşı dirençle yakından ilişkilidir, ancak amfoterisin B'nin lipozomal türevlerinin ve ekinokandinlerin *Candida* biyofilmlerine karşı yüksek etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. *Candida* biyofilmlerinin ilaçlara olduğu kadar, konak savunma mekanizmalarına karşı dirençte de rol aldığı ve bu nedenle klinik öneme sahip bir virülans faktörü olduğu kabul edilmektedir (1).

*Candida parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* ve *C. glabrata*, *C. albicans*'a göre daha az biyofilm oluştururlar. Silikon ve lateksten oluşan üriner kateter gibi cihazlarda *Candida* üremesi için biyofilm yapısı önemlidir. Bu bileşiklerin

her ikisinde de biyofilm üretiminin polivinil klorür ve poliüretena kıyasla daha fazla oluştuğu gösterilmiştir (13).

#### **2.1.3.8. Hemolizin**

Hemolizinler kırmızı kan hücrelerinin rüptürüne neden olurlar. Hemolitik aktivite in vivo mikrobiyal üreme için önemlidir, çünkü bu süreçte zengin bir demir kaynağı olan hemoglobin salınır. Kandida üremesi için gerekli olan serbest demir kaynakları vücutta sınırlı miktardadır, çünkü demirin çoğu konak proteinlerinde özellikle transferrinde birikmiştir. Bu nedenle kandidalar hemolizinler aracılığı ile hemoglobinden gelen demirden yararlanırlar (13).

#### **2.1.3.9. İmmün yanıtta kaçma**

İmmünglobulinlerin serum aspartil proteinazlar ile yıkılmasından sonra *C. albicans* trombositlere bağlanır, böylece bir trombosit kümesi ile çevrilerek yayılması sırasında bağışıklık sisteminden korunması sağlanır.

#### **2.1.4. Kandida türlerinde antifungal duyarlılık**

*Candida albicans*, *C. parapsilosis* ve *C.tropicalis* amfoterisin B, flusitozin, azol grupları ve ekinokandinlere oldukça duyarlı türlerdir. Her ne kadar *C. parapsilosis*'nekinokandin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri, diğer ilaçlardan daha yüksek olsa da bu yükseklik direnç sınırında değildir ve klinik olarak tedaviye yanıt vermektedir. *C. glabrata* flukonazol ve amfoterisin B'ye diğer türlerden daha az duyarlı olup, klinikte en fazla sorun oluşturan türdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *C. glabrata* görülme sıklığındaki yüksekliğe paralel olarak direnç oranları da yüksektir. Ayrıca, flukonazole dirençli suşlar, vorikonazol ve diğer azollere de direnç geliştirmektedir. Yani bu türde belirgin bir çapraz direnç bulunmaktadır. Bu türe en etkin olabilecek ilaç, günümüzde ekinokandinlerdir. *C. krusei* flukonazole intrensik dirençli bir tür olup, amfoterisin B'ye de duyarlılığı azdır. Ancak çapraz direnç olmadığı için vorikonazole duyarlıdır. Ekinokandinler de bu tür için etkilidir. Nadir görülen türlerin duyarlılıkları hakkında yorum yapmak sayıca az olduklarından doğru değildir ve genellikle antifungal duyarlılık testi çalışılarak sonuçları kontrol edilmelidir (7).

Günümüzde makrodilüsyon ve onun modifiye edilmiş şekli olan mikrodilüsyon yöntemleri ile yapılan antifungal duyarlılık testleri referans

yöntem olarak belirtilmektedir. Bu yöntem altın standart olarak kullanılıp diğer yöntemlerin etkinliği değerlendirilebilir. E-test yönteminde artan oranlarda, 0.002 µg/ml ile 256 µg/ml arasında, antifungal ajan içeren şeritler RPMI besiyerlerine standart konsantrasyonda ekilmiş mayalar üzerine yerleştirilip, 48 saat sonra değerlendirilir. Sewel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada flukonazol için E test referans yöntemle karşılaştırıldığında %84 oranında sonuçlar uyumlu bulunmuştur. Colombo ve arkadaşlarının çalışmasında ise 200 maya izolatının duyarlılıkları benzer şekilde karşılaştırılmış, ketakonazol için %71, flukonazol için %80, itrakonazol için %84 oranında uyumluluk gözlenmiştir (21).

## **2.2. KANDİDAYA BAĞLI ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU**

Kandida türlerine bağlı nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları son 20 yıldır artış göstermiş ve bu artışın sebebinin hastaların kandidüri ile ilişkili risk faktörlerine daha sık maruz kalması olarak düşünülmektedir. Üriner sisteme girişimsel işlem uygulanması, diyabetes mellitus, antibiyotik kullanımı, immunsupresif tedavi, uzamış hastanede yatış süresi, ileri yaş ve kadın cinsiyet gibi birçok risk faktörü kandidüri ile ilişkili bulunmuştur (20, 22, 23). Passos ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı bir çalışmada antibiyotik kullanım öyküsü ve üriner kateter kullanımının en sık rastlanan risk faktörleri olduğu görülmüştür. Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden %10 oranında kandidaların ürediği bildirilmektedir. Non-*albicans* *Candida* türlerinin sıklığı artıyor olmasına rağmen, *C.albicans* halen idrarda en sık saptanan türdür (26, 27).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Kandidüri sağlıklı bireylerin %1'inden azında görülen, ender bir durumdur (5, 28). Ancak hastanede yatan hastalarda bu oran %10'a kadar yükselmekte ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde %19-44 arasında değişmektedir (13, 29, 30, 31). Singapur'da yapılan bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastalarda nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarında kandida türlerinin en sık saptanan etken olduğu bildirilmiştir (32). Dizbay ve arkadaşlarının (33) Gazi Üniversitesi Hastane'si yoğun bakımlarında yaptıkları bir çalışmada da benzer bir sonuç alınmıştır. Kandidüri insidansı

hastaneler arası farklılık göstermekle birlikte en sık olarak yoğun bakım ve yanık ünitelerinde görülür ve yanık ünitelerinde yoğun bakım ünitelerine göre 3 kat fazladır (23, 34, 35, 36).

Yenidoğan bebeklerde özellikle, preterm doğanlarda kandidürilerin çoğu kandidemi ve idrar yollarının hematojen infeksiyonunu yansıtmaktadır. Toplum kökenli kandidüri sıklıkla antimikrobiyal tedavi uygulananlar, diyabetik veya yatağa bağımlı olan hastalarda görülür (11, 13, 37).

Sağlıklı kişilerin %25-50'sinde kandidaların gastrointestinal floranın bir parçası olduğu ve bu kökenlerin %70-80'inin *C. albicans* olduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcılık düzeyleri, hastanede yatış, HIV infeksiyonu, diş protezi, diyabetes mellitus, kemoterapi uygulanması, antibiyotik kullanma gibi konağın bağışıklık sisteminin baskılandığı hastalık durumlarında saptanabilir seviyelere çıkar (7).

Kandida türlerine bağlı yüzeyel mukoza ve deri infeksiyonlarından yaygın bir klinik tabloya kadar tüm infeksiyonların başlıca kaynağı genellikle hastanın kendisidir. Yani infeksiyonların çoğu, konağın normal florasının infeksiyon oluşturmak için 'fırsat' yakaladığı endojen enfeksiyonlardır (7).

Belirli kandidiyazis tiplerinin oluşmasında kandidaların ekzojen bulaşı da rol oynayabilir. Kontamine olmuş yıkama solüsyonlarının, vasküler basınç dönüştürücülerinin, kalp kapaklarının kullanımı buna verilecek örneklerdir. Özellikle yoğun bakım ünitesi ortamında, kandida türlerinin sağlık çalışanlarından hastalara veya hastadan hastaya bulaşması iyi bir şekilde belgelenmiştir. Sağlık çalışanlarının elleri, kandida türlerinin nozokomiyal bulaşmasında potansiyel kaynaktır (7).

Son yıllarda geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların, kortikosteroidlerin, immünsupresif ve sitotoksik ilaçların yoğun ve uzun süreli kullanımı ile fırsatçı fungal etkenlere bağlı üriner sistem infeksiyonları insidansı önemli oranda artmış ve ağır seyirli hastalarda ciddi bir sorun haline gelmiştir. Hastanede yatan kandidürlü hastalarda ölüm oranı yüksek olmakla birlikte, bu konuda yapılan çalışmalarda kandidürinin mortalite ile doğrudan ilişkisinin kurulamadığı belirtilmektedir (12, 38, 39).



*Candida albicans* kandidüri olgularında %50-70 oranı ile en sık rastlanılan etkindir. *Candida glabrata* ise ikinci en yaygın tür olup izolatların yaklaşık %20'sini oluşturmakta ve bunları *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* izlemektedir. Ancak çeşitli faktörlere bağlı olarak bu dağılım değişebilmektedir. Bazı çalışmalarda üriner izolatların %50'den fazlasının non-*albicans* *Candida* türleri şeklinde belirlendiği bildirilmiştir (11, 12, 13, 23). Daha önce antifungal kullanımı ve hastanede yatış öyküsü hem türü hem de antifungallere duyarlılığı etkilemektedir. Diyabetiklerde ve flukonazol tedavisi almış hastalarda *C. glabrata* izolasyonu daha fazladır. Renal transplant alıcılarının 8 yıllık izleminde idrarda en sık izole edilen etken *C. glabrata* olarak bildirilmiştir. Yenidoğanlarda ise *C. parapsilosis*'e *C. glabrata*'dan daha sık rastlanmaktadır. Tersine yaşlılarda *C. glabrata* izolasyonu gençlerden daha fazla olmaktadır. Son zamanlarda yapılan ileriye dönük bir çalışmada hastanede yatan 145 kandidüri hastada en sık etkenin *C. tropicalis* (%30,5) olduğu saptanmıştır. Üriner izolatların araştırıldığı başka bir çalışmada ise 8 aylık sürede 126128 idrar kültürü incelenmiş, 21 farklı kandida türü tanımlanmış ve en sık *C. tropicalis* olmak üzere %81'inin *albicans*-dışı *Candida*, %19'unun ise *C. albicans* olduğu saptanmıştır. Bu nedenle son zamanlarda kandidüri nedeni olan fungal türlerin *albicans*-dışı spektruma doğru değiştiğinden söz edilmektedir. Bazı bölgelerde çevresel faktörlere bağlı olarak *albicans*-dışı *Candida*'ların baskın tür olduğu vurgulanmaktadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada üriner izolatların %36'sı *C. albicans*, %22'si *C. tropicalis*, %9'u *C. glabrata* olarak rapor edilmiştir. Kandidürde bu epidemiyolojik değişikliklerin nedeni henüz açıklanamamış olup, fungal profilaksinin önemli bir rolü olmadığı öne sürülmektedir. Alışılmadık türler genellikle hastanede yatan, diyabetik ve kalıcı kateteri olan hastalarda gözlenmektedir. Ayrıca üriner kandida infeksiyonlu hastaların %5-10'unda bakterilerle veya çeşitli kandida türleri ile oluşan polimikrobiyal infeksiyon saptanmaktadır. Bununla beraber birçok hastane laboratuvarında idrardan izole edilen mayalar kolonizasyon olarak tanımlandığı için kandidüri ile ilişkili çeşitli türlerin gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (11, 12).

Uzun yıllar boyunca *C. albicans* üriner sistemden en sık izole edilen tür olmuştur. Flukonazolun kullanımının artmasıyla, non-*albicans Candida* türleri ortaya çıkmış ve bunlar günümüzde baskın hale gelmiştir. Bu non-*albicans* türlerin eradikasyonları *C. albicans*'a göre daha zordur (13).

### **2.2.2. Risk faktörleri**

Kandidüri insidansı predispozan faktörleri bulunan hastanede yatan hastalarda son yıllarda önemli oranda artmıştır (40). Hastanede yatan hastalarda bu oran % 6,5-20 arasında değişmektedir (20). Kandidüri için risk faktörleri arasında antimikrobiyal tedavi, kadın cinsiyet, üriner sistem anomalisi, diyabet, foley kateter, ileri yaş, malinite, immünsupresif tedavi, renal transplantasyon ve abdominal cerrahi yer almaktadır. Bakteriüri olan hastaların aksine kandidüri olan hastaların çoğunluğunda eşlik eden septisemi tablosuna rastlanmaz. Yapılan çalışmalarda kandidürisi olan hastalarda düşük oranda (%1-8) kandidemi geliştiği, bu oranın yoğun bakım ünitelerinde ise daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20, 22, 23, 41).

#### **2.2.2.1. Diyabetes Mellitus**

Diyabetik hastalarda, özellikle kadınlarda vulvovestibüler bölgede kandida kolonizasyonu sık görülür. Ayrıca, glikozüri nedeniyle fungal üremede artış, nörojenik mesane nedeniyle staz ve fagositik aktivitenin yetersizliği fungal invazyonu sağlayan önemli risk faktörleridir (5, 36). 2013 yılında yapılan bir çalışmada 422 diyabetik hastanın 38'inde (%8,3) anlamlı kandidüri olduğu belirtilmiştir (42).

#### **2.2.2.2. Antibiyotik kullanımı**

Antibiyotik kullanımı gastrointestinal, genital sistem ve üretra ağzındaki mevcut endojen florayı baskılayarak *Candida* kolonizasyonuna yol açar (5, 43, 44). Yapılan araştırmalarda kandidürisi olan hastaların %90-93'ünde antibiyotik kullanım öyküsü olduğu vurgulanmaktadır (45, 46). Ayrıca kandidüri ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada da, en güçlü ilişki meropenem ve seftazidim ile bulunmuştur (47).

### 2.2.2.3. Üriner Sistem Kateterleri

Kolonize olan mikroorganizmaların üriner sisteme girişini kolaylaştırırlar. Kateter kullanım süresi ile kandidüri sıklığı yakın ilişkilidir (12, 36). Kandidüri veya üriner kandida infeksiyonlarının çoğunluğu üriner kateter uygulanan hastalarda gelişir (11). Kandidürili hastaların %80'inden fazlasında kateter kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır (12). Amerika'da büyük bir merkezde kandida infeksiyonlarının %90'ının üriner kateter kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da kandidüri oranı kateteri olan hastalarda %40, katetersiz hastalarda %22 olarak saptanmıştır (11, 48). Nörojenik mesanesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanımı ve kalıcı idrar kateterinin kandidüri gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca invaziv kandidiyazis gelişen hasta olmamış ve dirençli kandidüriye ise sık rastlanmadığı rapor edilmiştir (49).

### 2.2.2.4. Diğer Risk Faktörleri

İleri yaş, kadın olma, gebelik, renal yetmezlik, genitoüriner anormalilere bağlı olarak idrar akışının bozulması, immünsupresif tedavi, radyoterapi, vasküler kateter kullanımı ve genitoüriner tüberküloz diğer risk faktörleridir (5, 36).

### 2.2.3. Mikrobiyoloji

Kandidürili hastalarda en sık izole edilen tür *Candida albicans*'tır. *Candida* türleri arasında antimikrobiyal duyarlılık farkları dikkate alındığında, semptomatik infeksiyondan sorumlu türlerin tespit edilmiş olması önemlidir (5, 50, 51). *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları belirgin farklılıklar gösterebilir (Tablo-1) (52). İdrar yollarını enfekte eden en yaygın tür olarak *C. albicans* bildirilse de, üriner kandida izolatlarının % 50'den fazlasının non-*albicans* kandidaların olduğunu gösteren birçok çalışmada bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda ise idrar örneklerinden en sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* olarak saptanmıştır (5, 53, 54, 55).

**Tablo-1:** Kandida türlerinin duyarlılıkları

Kandida türleri	Antifungal duyarlılık	
	Flukonazol	Amfoterisin B
<i>Candida albicans</i>	Duyarlı	Duyarlı
<i>Candida glabrata</i>	Duyarlı / Dirençli	Duyarlı / Orta Duyarlı
<i>Candida tropicalis</i>	Duyarlı	Duyarlı
<i>Candida parapsilosis</i>	Duyarlı / Dirençli	Duyarlı
<i>Candida krusei</i>	Dirençli	Duyarlı / Orta Duyarlı
<i>Candida lusitaniae</i>	Duyarlı	Duyarlı / Dirençli

#### 2.2.4. Patogenez

Kandida türleri üriner sisteme kan dolaşımıyla veya üretra ve üretra çevresindeki bir kandida kolonizasyon odağından yukarı doğru ilerleyerek ulaşabilir (13).

Üriner sistem infeksiyonlarında fungal etkenlerin en önemli virülans faktörleri proteinaz ve türe özgün fosfolipazlar olup etkenin suni yüzeylere ve mukozalara kolonizasyon yeteneğini arttırmakta, konak hücre membranlarının bozulması sonucu doku invazyonuna yardım etmektedir. Kandidalar üretra ve dış genital organlarda kolonizan olarak bulunmaktadır. Bu nedenle kandidürinin klinik önemi son 30 yıldır tartışılan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Fungurinin patolojik olup olmadığı konak faktörleri ile yakından ilişkilidir. Normal konakta veya bir risk faktörü bulunmadığında klinik önemi olmadığı kabul edilir. İnfeksiyonların çoğu hazırlayıcı bir faktör varlığında oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada dörtten fazla risk faktörü taşıyanlarda funguri ve/veya invazif fungal infeksiyon gelişimi %49 olarak belirlenmiştir (12, 56).

En sık asendan yolla infeksiyon gelişir. Üretral kateterler asendan infeksiyon olasılığını arttırır. Vezikoüreteral reflü veya idrar akımında bir tıkanıklık durumunda infeksiyon üst üriner sisteme ulaşır. Akut kandida piyelonefriti nadiren kandidemiye yol açar. Üriner sistem kökenli 26 kandidemi olgusu incelendiğinde; %88 üriner sistem anomalisi, %73 üriner

sistemde obstrüksiyon saptanmıştır. Bu veriler ışığında, piyelonefrite bağlı kandideminin de risk faktörleri varlığında gelişebileceği söylenebilir (5, 52).

*Candida* spor ve hifleri, epitel ve inflamatuvar hücrelerden oluşan fungus topu ve papiller nekroz, asendan veya desendan infeksiyon sonucu gelişebilen komplikasyonlardır (12).

Diyabet fungal üriner sistem infeksiyonu için önemli bir hazırlayıcı faktördür. Diyabetik kadınlarda vajinal ve periüretal kandida kolonizasyonu yüksek orandadır. İnsülin yetersizliğine bağlı nötrofillerin fungusidal ve fagositik aktivitesi de bozulmuştur. İdrarda glukoz konsantrasyonu 150 mg/dl'yi aştığı zaman kandidaların idrarda üremesi artmaktadır. Ancak bu hastalarda da kandidüri için belirgin risk faktörleri artmış kateter kullanımı, üriner staz ve otonom nöropatiye sekonder obstrüksiyon olarak belirlenmiştir (12).

Antibiyotikler kandidüri patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadır. Geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal sistemde ya da alt genital sistemde duyarlı endojen floranın baskılanması ile özellikle de kateter varlığında üriner sistem epitelyal yüzeye kandidaların kolonizasyonu kolaylaşmaktadır (12).

Kadınlarda vajinal kolonizasyonun sık, üretranın kısa, genitoüriner sistemden üriner sisteme asendan yolla ulaşımın kolay olması nedeniyle kandidüri kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (5, 12).

Halen ABD verilerine bakıldığında kan akımı infeksiyonlarında kandida türleri dördüncü sırada yerini almakta ve mortalite oranları %49'lara ulaşmaktadır (51). Kandidemili hastalarda renal tutulum %90'ın üzerinde saptanmaktadır. Bazen renal infeksiyon kısa süreli bir kandidemi sonucu gelişebilir. Bu durumda kan kültürleri genellikle negatif bulunur (57, 58).

Kandidüriye bağlı kandidemi gelişme riski % 0-10,5 arasında bildirilmiştir. Özellikle üriner sistemde tıkanıklık olan hastalarda kandidüriye bağlı kandidemi riski artmaktadır (11, 54). Kandideminin erken saptanması kritik önem taşımaktadır. 164 kandidüri hastasının incelendiği bir çalışmada kandidemi gelişen hastalarda santral venöz kateter, hipotansiyon, başka infeksiyonlarının olması, yoğun bakımda yatış, üriner sisteme girişim, üriner

kateter, trombositopeni ve diyabet önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur. Mortalite oranları da kandidemi gelişen hastalarda anlamlı derecede yüksektir (59).

### **2.2.5. Klinik**

Kandidaların üriner sistem tutulumlarında asemptomatik üriner sistem kolonizasyonu yaygın bir durum olup, klinik tablo sistit, piyelonefrit veya fungeminin eşlik ettiği ciddi sepsise kadar ilerleyebilmektedir (5, 54). Kandidüri sıklıkla hastanede yatan hastalarda gözlenir ve genellikle mesane, perineum ve üriner kateterdeki kolonizasyonu yansıtmaktadır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada kandidüri olan olguların sadece %2-4'ünde üriner sisteme ilişkin yakınmalar rapor edilmiştir. Yine olguların %22'sinde ateş olduğu belirtilmiş ancak bunun kandidüri ile ilişkisi netlik kazanmamıştır (45, 51).

Kandidüri saptanan hastaların çoğu asemptomatiktir ve aslında bu hastalarda kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonu yoktur. Ancak semptomatik idrar yolu infeksiyonu olanlarda semptom ve bulgular infeksiyon bölgesine bağlıdır ve bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların semptomlarından ayırt edilmesi güçtür (12, 13).

#### **2.2.5.1. Kontaminasyon**

Perineal, vulvovestibüler bölgede kolonize veya vulvovajinit, balanit gibi genital infeksiyondan köken alan idrar kontaminasyonu, kandidürinin sık görülen bir nedenidir. Kateterli hastalarda örnek alımı sırasında da kontaminasyon gelişebilir. Az sayıda maya hücresi kolayca çoğalabileceğinden, koloni sayımı ile kontaminasyon veya kolonizasyon ayırt edilemez. Tekrarlanan temiz idrar örneğinde üreme olmaması ile kontaminasyon kararı verilebilir (5).

#### **2.2.5.2. Asemptomatik Kandidüri**

Genellikle idrar kateteri olan hastalarda saptanan bir durumdur. Hastalarda üriner sistem infeksiyonu veya sistemik infeksiyonu düşündüren bulgular yoktur. Lökositöz ve piyüri gibi laboratuvar bulguları saptanmaz. Bazen de katetere veya bakteriüriye bağlı piyüri yanıtıcı olabilir. Kolonizasyon ve infeksiyon ayırımında koloni sayımının önemi tartışmalıdır.

Renal kandidiyaziste düşük koloni sayısı gösteren ( $<10^3$ /ml koloni) üreme saptanabilir. İdrar sedimentinde yalancı hif saptanması da infeksiyon problemini çözememektedir. Piyüri ve koloni sayımının özgüllüğü düşük olduğundan, her hasta klinik olarak ayrıntılı olarak değerlendirilerek karar verilmelidir. Kolonizasyon kararı için risk faktörleri olan bir hastada klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması esas alınır (5). İdrar sondasının çıkarılması veya değiştirilmesi, antibiyotiklerin kesilmesi, diyabetin kontrolü ile çoğu kandidüri antifungal tedavi gereksizdir düzelebilir (13).

Asemptomatik kandidüri genellikle iyi seyirlidir ve antifungal tedaviye ihtiyaç duymadan kendi kendine kaybolabilir (25). Sobel ve arkadaşlarının (46) yaptığı bir çalışmada asemptomatik kandidürisi olan hastalarda flukonazol kullanımı ve plasebo karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında kandidürinin düzelmesi açısından flukonazol kolunda saptanan eradikasyon oranları anlamlı bulunmuştur. Ancak 14 gün sonra tekrar alınan örneklerde benzer oranlarda üremelerin olması oral flukonazolun ancak kısa süreli kandidüri eradikasyonunda anlamlı olabildiğini göstermiştir.

#### **2.2.5.3. *Candida* Sistiti**

Kolonizasyon için belirtilen risk faktörlerinin yanı sıra dizüri, pollaküri, idrar sıkışması gibi yakınmalar mevcuttur. Fizik muayenede suprapubik hassasiyet saptanabilir. Hematüri ve lökositoz bulunabilir. *Candida* sistiti kateterli veya katetersiz hastalarda çok enderdir. Bu durum, mesanenin *Candida* invazyonuna dirençli olması ile açıklanmaktadır. Sistoskopi uygulaması fungal top şüphesinde önerilmektedir. Mesane mukozasında inflamasyon, hiperemi ve beyaz plaklar *Candida* sistitinin başlıca sistoskopik bulgularıdır. Amfizematöz sistit ve prostat apsisi daha çok diyabetik hastalarda nadir komplikasyonlar olarak görülebilir (5).

#### **2.2.5.4. *Candida* Piyelonefriti**

Genellikle asendan yolla daha az oranda dissemine infeksiyon sonucu gelişmektedir. Risk faktörleri olan kandidüri bir hastada ateş, bulantı, kusma, yan ağrısı yakınmaları ve kostavertebral açığı hassasiyeti gibi bulgularla piyelonefrit düşünülür. Genellikle lökositoz ve piyüri mevcuttur. Yaşlı ve düşkün hastalarda piyelonefrit bulguları olmayabilir. Bu hastalarda böbrek

fonksiyonlarında bozulma ve genel durum bozukluğu bir ipucu olabilir. *Candida* piyelonefrit komplikasyonları piyonefroz, fokal apse gelişimi ve fungal top oluşumudur. Fungal top obstrüksiyona ve oligüriye yol açabilir. Böyle hastalarda intravenöz piyelografi, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri ile toplayıcı kanallarda dolma defekti dikkati çeker. *Candida* piyelonefriti, renal papil nekrozuna ve nadiren kandidemiye yol açabilir (5).

#### **2.2.5.5. Renal Kandidiyazis**

Kandidemi her ne kadar kandidüri ile sık görülse de, kandidüri genellikle kandidemiye yol açmaz (62). Dissemine kandidiyazisli hastaların %80-90'ında fungemiye bağlı renal tutulum gelişmektedir. Hastalarda yüksek ateş, hemodinamik bozukluklar ve renal yetmezlik gelişir. Bu hastaların yaklaşık yarısında kan kültürlerinde etken saptanamamaktadır. Kandidüri çok önemli ve tek bulgu olabilir. Renal kandidiyazis için risk faktörleri; hematolojik malinite, transplantasyon, operasyon, vasküler kateter kullanımı, immünsupresif tedavi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve malnütrisyonudur. Ayrıca, düşük doğum ağırlığı da bebekler için önemli bir risk faktörüdür (5, 31).

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine karşın ateşin düşmemesi, nodüler cilt lezyonları ve *Candida* retiniti tanı için değerli bulgulardır. Hastaların çoğunda, kandidüriye üriner sistem semptomları eşlik etmemektedir (5).

#### **2.2.6. Tanı**

İdrardan *Candida* türlerinin izolasyonu, kültürün alınması sırasında olabilen kontaminasyonu, vulvovestibuler veya kateter kolonizasyonunu, alt ya da üst üriner sistemin yüzeysel veya derin infeksiyonunu göstermektedir. Kandidaya bağlı üriner sistem infeksiyonu tanısında standart bir kriter bulunmamaktadır. Hekim tanıyı ne derhal reddetmeli ne de hemen ampirik antifungal tedavi başlamalıdır. Bu durumda hekimin kararı tedavisiz bir izlemde, parenteral yüksek doz amfoterisin B verilmesine kadar değişebilmektedir (60). Kontaminasyon için bir başka idrar örneği alınarak kolonizasyon veya infeksiyondan ayrımı yapılmalıdır. (12, 13, 21, 51).



Kontaminasyon özellikle vulvovajinal kolonizasyonu olan kadınlarda gözlenir ve genellikle kültür tekniğine dikkatli bir şekilde uyum göstererek idrar kültürünün tekrar edilmesi ile dışlanabilir. Yaşlı kadınlarda perineal flora kontaminasyonunu dışlamak için sıklıkla ikinci bir idrar örneği gerekmekte ve örnek mesane kateterizasyonu ile elde edilmektedir. Üriner kateteri olan hastalarda ise ikinci idrar örneği kateter çıkarıldıktan sonra alınmalıdır. Eğer ikinci idrar kültüründe maya üremezse bu durum, perineal flora ile kontaminasyonu ya da kateterin kolonize olduğunu gösterir. Daha ileri tanısal ya da tedavi girişimlerine gerek yoktur (12, 13).

Klinik bulgular bakteriyel üriner sistem infeksiyonu ile benzerdir. Bununla birlikte kandidürili hastaların çoğunda semptom yoktur. Kandidürili 861 olgunun incelendiği ileriye dönük bir çalışmada hastaların sadece %2-4'ünde semptom olduğu saptanmıştır. Semptomsuz hastalardaki kandidürinin kolonizasyon mu, kontaminasyon mu, yoksa infeksiyon mu olduğunu ayırt etmek güçtür (12, 13).

Klinik durumu ağır hastalarda, semptomatik olsun veya olmasın, kandidüri invaziv kandidiyazis için bir gösterge olarak kabul edilmelidir. Dissemine infeksiyon açısından kan kültürlerinin alınması, retina ve deri lezyonlarının incelenmesi gereklidir. Louria ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kandidemi geliştiğinde böbreklerin %80 oranında infekte olduğunu göstermişlerdir. Özetle fungal idrar yolu infeksiyonu açısından riskli hastalarda semptomlar olmayabilir veya değerlendirilemeyebilir. Bu durumda kandidürinin kanıtlanması amacı ile diğer tanısal laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekmektedir (13).

Kandidüri ile birlikte piyüri olması idrar yolu infeksiyonu açısından yararlı bir göstergedir (12, 13, 35). Ama kateteri olan hastalarda duyarlılık ve özgüllüklerini kaybeder. Kateterize hastalarda piyürinin de olması kolonizasyonu dışlamaz (5, 13). Piyüri kateterin mesane mukozasında yol açtığı mekanik irritasyona bağlı olabileceği gibi birlikte olan bakteritüriyede bağlı olabilir (12, 51).

Santrifüjlenmiş idrarın gram boyaması çok değerli olabilir. *C. albicans* ve diğer birçok tür, 4-10 µm çapında görülürken, *C.glabrata* ise 2-4 µm

çapındadır ve hifal yapı görülmez (12, 13, 58). İdrarda kandida hiflerini içeren granüler silindirlerin saptanması renal parankimal infeksiyonun göstergesidir ancak nadiren görülen bir bulgudur (32). İdrar kültüründe koloni sayımının idrar yolu infeksiyonu tanısında yararlı olmadığı kanıtlanmıştır. Yalnızca maya üreyen bir idrarın analizinde protein ve eritrosit gözlenmesi kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonunun bir göstergesi olabilir (12, 13).

Önceleri hif varlığının kolonizasyonu ve infeksiyonu birbirinden ayırt edebileceği düşünülmekteydi. Ancak *C. glabrata*'nın hif üretmediği ve idrar yolu infeksiyonuna neden olabileceği göz önüne alındığında bu görüş anlamını kaybetti. Ayrıca hif oluşturmeyen *C. albicans* mutantlarının deneysel fare modelinde idrar yolu infeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (13).

Klinik laboratuvarlarda bakterilerin saptanması için kullanılan idrar kültürü yöntemi ile mayalarda üretilebilmektedir. Bu konudaki istisna *C. glabrata*'dır, çünkü kanlı agarda üresede, üreme yavaştır ve koloniler 48 saatten önce görülmeyebilir ki birçok laboratuvarında bu süreden sonra idrar kültürleri negatif olarak değerlendirilmektedir (13).

Kandidürisi olan ağır hastalarda tanısal görüntüleme değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Taşınabilirliği ve güvenilirliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan veya renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda ultrasonografi tercih edilen ilk yöntemdir. Erişkinlerde fungus topları nadirdir fakat yoğun bakım ünitesinde yatan kandidürisi olan çocuklarda daha siktir ve genellikle gölge vermeyen ekojenik odaklar olarak görülür. Erkeklerde transrektal ultrasonografi kandidüriye nedeni olan prostat apsesini tanımlamada yardımcıdır. Aynı şekilde ultrasonografi, epididim ve testisteki kandida apselerini göstermek için ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir (13).

Boşaltım sistemi ürogramı (intravenöz piyelografi) hidronefrozu, toplayıcı sistemdeki fokal bir kitleyi ya da fonksiyon bozukluğu olan böbreği gösterebilir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) piyelonefrit ve perinefrik apsenin tanımlanmasında hem x-ray ürogram hem de ultrasonografiden daha üstündür. Perinefritik sıvılar, dokulardaki gaz oluşumu ve tıkanmaya yol açan mantar topları BT ile daha net görüntülenir. Kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonu tanısında MR yöntemi ile deneyimler ise sınırlıdır (13).

Bakteriyel üriner sistem infeksiyonlarının aksine funguri ve fungal üriner sistem infeksiyonu tanı kriterleri çok iyi tanımlanmamıştır. Fungal üriner sistem infeksiyonunda 1000 cfu/ml veya daha az üreme olabileceği belirlenmiştir (12, 25). Yoğun bakımda yatan ve risk faktörleri olan hastalarda yapılan bir çalışmada idrarda  $10^4$  cfu/ml ve üzeri kandida üremesi olanlarda invaziv fungal kandidiyazis gelişim riski yüksek bulunmuştur (61). İnfeksiyon için kandidüri anlamlı kabul edildikten sonra infeksiyonun anatomik düzeyi ve kaynağın belirlenmesi klinisyen için çözülmesi gerekli önemli bir konudur. Çünkü kandidürinin tedavi kararında infeksiyonun lokalizasyonu önemlidir. Ancak üst ve alt fungal üriner sistem infeksiyonunu tam olarak ayırt edecek yararlı bir test bulunmamaktadır. Mikroskopik fungal morfoloji, kantitatif kültür ya da piyüri bu konuda destekleyici değildir. Renal fonksiyonlarda azalma ve radyolojik bulgular tanıya yardımcı olabilmektedir. Parankimal invazyon için serolojik testlerin yararı ise sınırlıdır ve B-D-glukan ölçümü veya polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Amfoterisin B ile mesane irrigasyonu kandidüri kaynağını tanımlamada etkin olabilir. İrrigasyon sonrası kandidürinin devam etmesi üst üriner sistem infeksiyonu lehine değerlendirilebilir (12).

### **2.2.7. Tedavi**

İdrarda maya üremesi çoğu zaman klinisyen için bir ikilem oluşturmaktadır. Birçok çalışmada antifungal tedavinin sağ kalıma etkisi gösterilememekle birlikte klinisyenler kandidemi ve invaziv fungal infeksiyon gelişim riski nedeniyle antifungal tedavi uygulama eğilimindedir. Aseptomatik kandidüri, üriner sistemde kandida izolasyonunun en sık formudur. Önceden sağlıklı olan bireylerde saptanan aseptomatik kandidüri bulgusu dikkatli bir şekilde alınan ikinci idrar örneği ile doğrulanmalıdır. Hastaların çoğunda kandidüri tekrar saptanmamaktadır (12, 13). Kandidüri devamlılığı olan hastalar için, altta yatan durumların tedavisi veya risk faktörlerinin ortadan kaldırılması kandidürinin temizlenmesi için genellikle yeterli olur ve herhangi bir antifungal ajan kullanılması gerekmez (13). Aseptomatik hastalarda üriner kateter ve antibiyotik kullanımı gibi risk faktörlerinin düzeltilmesi ile kandidüri %50 oranında kaybolmaktadır (63).

Ancak üriner kateteri olmayan hastaların izlemi konusunda uzmanlar arasında görüş birliği bulunmamaktadır. Bu hastalarda obstrüksiyon ve staz ihtimali yüksek olduğu için mutlaka araştırılmalıdır (12). Kandidüri, nötropenik, yoğun bakım ünitesinde yatan kliniği ağır hastalar, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve transplant alıcılarında dissemine kandidiyazisin göstergesi olabilir (12).

Persistan asemptomatik kandidürili ateşi olmayan nötropenik bir hastada klinik olarak sessiz kandidemileri dışlamak için ileri araştırmalar yapılmalıdır. Ürolojik cihazlar uygulanan ya da cerrahi planlanan asemptomatik kandidürili hastalarda invaziv kandidiyaz gelişim riskini önlemek amacıyla kandidüri elimine edilmelidir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kandidüri sıklıkla fungus topunun eşlik ettiği komplike üst üriner sistem infeksiyonunu göstermektedir. Renal transplant hastalarının çoğu allograft reddi riski nedeniyle tedavi edilmektedir. Güncel IDSA (Infectious Disease Society of America) kılavuzunda bu hastalarda tedavi kararının allograft korunması ve kandidemi gelişim riski temelinde verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Başka bir infeksiyon odağı olmaksızın kandidüri ve inatçı ateşi olan hastalarda, gizli dissemine kandidiyaz gibi düşünülüp tedavi edilebilir. Diyabetik hastalarda antifungal tedavi verilmedikçe kandidüri düzelmemektedir. Yaşlılarda asemptomatik kandidüri asemptomatik bakteriüri ile benzerlik göstermekte olup, ikisinde de tedavi önerilmemektedir (12).

Hastanede yatan hastalarda asemptomatik kandidürinin yönetimi güç olup, tedavi verilen hastalarda morbidite ve mortaliteye belirgin etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Hastanede yatan 149 asemptomatik kandidüri olgusunu irdeleyen bir çalışmada olguların %47'sinde izlem, %53'ünde tedavi uygulanmıştır. Bunların %46'sında risk faktörlerinin kontrolü, %28'inde sistemik antifungal tedavi, % 1,3'ünde lokal antifungal tedavi verilmiştir. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında mortalite ve invaziv fungal infeksiyona ilerleme açısından fark olmadığı, hatta tedavi alan hastaların hastanede anlamlı derecede daha uzun yattığı saptanmıştır. Genel olarak özellikle yoğun bakımda yatan kandidürisi olan hastalardaki yüksek

mortalite oranları bu hastalarda mevcut altta yatan hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (12).

Kandidüri bir hekim için tedavi açısından bir sorundur, çünkü kandidürisi olan hastalar asemptomatik ve ayaktan tedavi edilebilir durumdan ağır bir klinik duruma kadar değişebilir. Buna göre, bir sınıflama şemasıyla tedaviye sistemli yaklaşım sağlanabilir. Kandidüri saptanan hastalar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1-Asemptomatik kandidürisi olanlar (önceden sağlıklı hastalar)

2-Asemptomatik kandidürisi olanlar (yatkınlığı olan ve ayaktan izlenen hastalar)

3-Asemptomatik kandidürisi olanlar (yatkınlığı olan ve yatan hastalar)

4-Semptomatik kandidürisi olanlar (sistit, piyelonefrit, prostatit, epididimoorşit veya üriner sistemde mantar topları olanlar)

5-Klinik olarak stabil olmayan ve kandidürisi olan hastalar

#### **2.2.7.1. Önceden sağlıklı hastalarda asemptomatik kandidüri**

Kandidüri, ikinci ve uygun şekilde alınan idrar kültürü ile doğrulanmalıdır. Çoğu zaman, özellikle kadın hastalarda, ilk idrar örneğinin kontamine olduğu bulunmuştur. Kandidüri olduğu doğrulandığında, dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile risk faktörlerine ait bulguların ve belirtilerin araştırılması çok önemlidir. Çünkü gizli diyabetes mellitus, genitoüriner sistemin yapısal bozuklukları, renal fonksiyonlarda azalma ve metabolik bozukluklar saptanabilir. Kandidüriyi açıklayan herhangi bir şey bulunmazsa, tedavi verilmeksizin hasta izlenmelidir. Çünkü olguların büyük çoğunluğunda kandidürinin kendiliğinden geçmesi gözlenir (13, 14, 16).

#### **2.2.7.2. Yatkınlığı olan ayaktan hastalarda asemptomatik kandidüri**

Kandidürisi olan ve predispozan bir hastalığı olan ayaktan izlenen hastaların yönetimi daha karmaşıktır. Çünkü idrardan izole edilen kandidalar bir antifungal ajan ile tedavi gerektiren bir invaziv infeksiyonu yansıtır olabilir. Kandidüri, bir ürolojik anormalinin ya da ilişkili obstrüksiyonun tedavisi gibi acil müdahale gerektiren bir sürecin göstergesi olabilir (13).

Predispoze hastalarda bile, kandidürinin uzun dönem sonuçları iyi seyirli olduğu için antifungal tedaviden kaçınılabilir. Örneğin, asemptomatik,

yaşlı, ağır glikozürisi olan diyabetik bir hastanın kandidürisi serum glikoz düzeylerinin yakın izlenip kontrol altına alınmasıyla kaybolabilir. Antibiyotik tedavisinin komplikasyonu olan kandidüri antibiyotikler kesildikten kısa bir süre sonra düzelir(13).

### **2.2.7.3. Yatkinlığı olan yatan hastalarda asemptomatik kandidüri**

Hastanede yatan hastaların çoğu bir veya daha fazla nedene bağlı olarak kandidüriye yatkinlık gösterir. Genelde bununla ilgili semptomların ya farkında olmazlar ya da şikayet edecek durumda değildirlerdir. Hastalarda kateter varsa ve hasta yoğun bakımda yatıyorsa bu durum özellikle geçerlidir. Dissemine kandidiyazis olasılığı, öncelikle yoğun bakım hastalarında olmak üzere kandidürisi olan yatan tüm hastalarda göz önünde tutulmalıdır. (13).

Birçok hastada kandidüri saptandığında kateterin değiştirilmesi veya çıkartılması ile %20-40 oranında kandidürinin temizlenmesi beklenir. Mümkün olduğunda artık gerekli olmayan antibiyotiklerin kesilmesi ve aynı zamanda diğer predispozan nedenlerin tedavi edilmesi gereklidir. Bu önlemlere rağmen kandidüri düzelmezse nedenin saptanması için görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (13).

Yatkinlığı olan hastalarda invaziv kandidiyazisin saptanması için güvenilir yöntemler uygulanana kadar, antifungal ajanların ampirik kullanımı çoğunlukla da uygunsuz kullanımı devam edecektir. Aslında bu kişilerin çoğunda risk faktörlerinin kontrolü ya da ortadan kaldırılması ile kandidüri düzelebilir (13).

Simpson ve arkadaşlarının (55) 149 kandidürisi olan ve hastanede yatan hastada yaptığı bir çalışmada, hastaların %46'sında izlem ve risk faktörlerinin düzeltilmesi, %54'üne ise flukonazol veya amfoterisin B ile tedavi uygulanmış. İzlenen ve antifungal tedavi alan hastalar arasında invaziv fungal infeksiyon gelişimi ve mortalite oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

### **2.2.7.4. Semptomatik kandidüri**

#### **2.2.7.4.1. Sistit**

Flukonazol in vitro aktivitesi ve farmakokinetiği ile dirençli *C. glabrata*, *C. krusei* ve diğer dirençli türler hariç kandida türlerinin çoğu ile oluşan sistit

tablosunda tercih edilen ilk ilaçtır. Çünkü suda çözünürlüğü yüksektir ve aktif madde olarak idrarla atılır. İdrarda saptanan konsantrasyonları minimal inhibitör konsantrasyonunu geçer. Bu durum sadece duyarlı türler için değil (MİK  $\leq 8 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), aynı zamanda duyarlı ama doza bağımlı olanlar (MİK 16-32  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) ve bazen dirençli kandidalar (MİK  $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) içinde geçerlidir. İlacın idrarda yoğunlaşmasına bağlı olarak aynı anda plazma düzeylerinin 10 katı olan idrar düzeyleri ( $> 100 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) elde edilebilir (13, 64).

Dirençli izolatlar için alternatif bir seçenek olarak kullanılabilen diğer azoller sistit için uygun değildir. Çünkü aktif madde idrara düşük düzeyde geçmektedir (itakonazol konsantrasyonu  $< \%1$ , vorikonazol konsantrasyonu  $< \%5$ , posakonazol konsantrasyonu  $< \%1$ ). (13).

Kandida türleri genellikle flusitozine duyarlıdır ( $< 1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) ve idrar konsantrasyonu 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'nin üzerindedir. *Candida albicans* suşlarının yaklaşık %25'i flusitozine dirençlidir fakat *C. glabrata* suşlarının çoğu duyarlıdır. Semptomatik bireylerin %70'inde flusitozin kullanılarak kandida sistitinin tedavisi sağlanabilir, ancak tedavi süresi belirlenmemiştir. İlaç tek başına uzun süre kullanıldığında hızlı direnç geliştiği için tedavi 7-10 gün süreyle uygulanır. Flusitozin kullanımı toksisitesi nedeniyle sınırlıdır, kemik iliği ve gastrointestinal mukoza hücreleri gibi hücresel dönüşümü yüksek hızda olan dokular etkilenmektedir. Tam kan sayımlarının sık yapılması, hastaların döküntü, diyare ve diğer gastrointestinal şikayetler açısından yakından izlenmesi gereklidir. Hepatotoksisite hastaların %41'inde görülebilir (13).

Amfoterisin B toksisitesi bu ajanın sistit tedavisinde kullanımını sınırlar. Ancak dirençli infeksiyonu olan ve kliniği ağır hastalarda düşünülmelidir. *C. albicans* izolatları 0.005-1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  arasında değişen konsantrasyonlardaki amfoterisin B'ye duyarlıdır, diğer kandida türleri için MİK düzeyleri 0.25-3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  arasında değişir. Amfoterisin B'ye dirençli suşlar ile ilgili veriler olmasına rağmen bu durum nadirdir ve en sık olarak *C. lusitanae* gibi non-*albicans Candida* türleri arasında gözlenmiştir. Tedavinin dozu ve süresi belirlenmemiştir ancak hayvan çalışmaları amfoterisin B'nin insanlarda güvenle ve yüksek maliyet-etkinlik ile kullanılabilmesine olanak sağlayan

farmakokinetik özelliklerini ortaya koymuştur. Daha önce Daven ve arkadaşlarının çalışması ile köpeklerde tek bir intravenöz dozu takiben ilacın uzun süre idrarla atıldığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar tek doz amfoterisin B ile idrardaki kandidaların eradikasyon oranının %72 olduğunu göstermiştir (13).

Amfoterisin B'nin lipid formulasyonları renal toksisiteyi azaltmak için geliştirilmiştir. Mevcut üç lipid formulasyon daha az nefrotoksiktir ancak böbrek ve idrarda istenilen düzeye ulaşamazlar. Bu nedenle kandida sistitindeki etkileri önceden tahmin edilemez (13).

Kandida sistiti tedavisinde bir başka yaklaşımda amfoterisin B ile mesane irrigasyonudur. Sıklıkla kullanılan doz bir litre steril suda dilüe edilen 50 mg amfoterisin B ile elde edilen 50 µg/ml'lik konsantrasyondur. Bu süspansiyon kullanılarak mesanenin 5-7 gün süreyle sürekli irrigasyonu ile %90'dan fazla hastada kandida sistitinin düzeldiği bildirilmiştir. Ancak lokal mesane irrigasyonundan sonra nüks oranı yüksektir (13). Mesane irrigasyonunun kullanımıyla ilgili bulguların gözden geçirildiği yeni bir çalışmada amfoterisin B ile mesane irrigasyonunun mevcut tedavi seçenekleri içinde ender kullanılması gereken bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (13, 64). Leu ve Guang (65) tarafından yapılan bir çalışmada kandidürisi olan 180 hastada oral flukonazol, tek doz IV amfoterisin B ve üç farklı konsantrasyonda amfoterisin B ile yapılan mesane irrigasyonları karşılaştırılmıştır. Tedavinin birinci günü mesane irrigasyonu yapılan hastalarda anlamlı derecede kandida eradikasyonu saptanırken, tedavinin yedinci günü oral flukonazol, parenteral amfoterisin B alanlar ve yüksek konsantrasyonda amfoterisin B ile mesane irrigasyonu yapılanlarda anlamlı düzeyde düzelme gösterilmiştir. Amfoterisin B ile mesane irrigasyonunun düşük maliyet ve yan etkilerine rağmen uygulanması zordur. Tedavi sırasında üriner kateter gerekliliği, uygun doz, süre ve uygulama şekli için yeterli çalışmanın olmaması, sadece alt üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilmesi ve daha uygun tedavi seçeneklerinin bulunması nedeniyle kullanımını sınırlıdır (66). Ancak, *Candida krusei* ve flukonazole dirençli *C.*



*glabrata*'ya bağlı sistiti olan hastalarda amfoterisin B ile mesane irrigasyonu zaman zaman başarılı olmuştur. (13).

#### **2.2.7.4.2. Piyelonefrit**

Flukonazol piyelonefritte tercih edilen bir ajandır. Normalde günlük 400 mg. doz 2 hafta süreyle verilir. Hastaların çoğunda oral formlarının kullanımı uygundur. Kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonlarının çoğunluğunda flukonazol etkilidir, ancak *C. glabrata*'nın flukonazole duyarlılığı oldukça değişkendir. Flukonazol için MİK 90 ve MİK 50 değerleri sırasıyla 16 µg/ml ve 4 µg/ml olarak bildirilmiştir (13).

Posakonazolun, flukonazol ve itrakonazole dirençli *C. albicans* ve *C. glabrata*, *C. krusei* gibi çeşitli *albicans* dışı türlerde etkinliği güçlüdür. Ancak aktif ilacın sadece %10'u idrarda gösterilmiştir. Bu nedenle ilacın üriner toplayıcı sistemdeki aktivitesi şüphelidir (13).

Flukonazole dirençli kandida türlerine karşı mükemmel etki gösteren bir azol olan vorikonazol, flukonazolun alternatifi olarak düşünölmüştür. Hematojen *C. krusei* infeksiyonu oluşturulmuş hayvan modellerinde, renal parankimde vorikonazol etkinliğinin amfoterisin B ve flukonazole kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Fakat idrarda vorikonazol düzeyleri düşüktür, aktif ilacın <%5'i, bu nedenle kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonlarında etkinliği iyi değildir (13).

Çeşitli deneysel hayvan modellerinde kandidalara bağlı renal parankimal infeksiyonlar kaspofungin, anidulofungin gibi ekinokandinlerle tedavi edilmişlerdir. İnsanlarda dissemine kandidiyazis tablosunda renal parankim tutulma sıklığı yüksek olmasından dolayı piyelonefritlerde ekinokandinlerin etkili olması beklenir. Ancak bütün ekinokandinlerin idrardaki düzeyleri düşüktür (13, 64). Kaspofungin için yapılan retrospektif bir derlemede, bu ajanın asendan kaynaklı kandida piyelonefriti olan ve diğer antifungallerin başarısız kaldığı 3 hastada etkili bulunduğu belirtilmiştir (13).

Flusitozinin üriner sistemdeki etkili farmakokinetiği ve çeşitli formlardaki üriner sistem infeksiyonlarında gösterilen etkinliği nedeniyle oral ilaç kullanabilen ve flukonazolun kullanılamayacağı hastalar için düşünölebilir. Ancak, ilacın toksisitesi hastaların yakından izlenmesini zorunlu kılar ve bu

olgularda direnç gelişiminden kaçınmak için amfoterisin B gibi başka bir antifungal ile birlikte kullanılmalıdır. Hem flusitozin hem de amfoterisin B birlikte kullanıldığında kemik iliği depresyonu açısından dikkatli olmak gerekmektedir (13, 64).

Amfoterisin B deoksikolatın hemen bütün invaziv kandidiyazis formlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak amfoterisin B lipid formulasyonları renal kandidiyazisin tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu ajanların azaltılmış nefrotoksiteleri renal parankimde doku penetrasyonlarının azalmasına yol açmaktadır (13).

#### **2.2.7.4.3. Prostatit**

Kandida prostatiti ender olduğundan, tedavi yaklaşımları randomize klinik çalışmalardan değil son 25 yıl boyunca yapılan olgu sunumlarından elde edilmiştir. Olgu sunumlarının çoğunda kandida prostatitinin tedavisinde antifungal ajana ek olarak cerrahinin rolü de vurgulanmıştır. Amfoterisin B en sık kullanılan ajandır fakat flukonozalde başarıyla kullanılmıştır. Hem insanlarda hem de deney hayvanlarında prostat dokusunda ve prostat sıvısında flukonazol düzeyleri serum konsantrasyonlarının %29-89'u kadar saptanır. Flukonazol ve diğer ajanların uygun doz ve tedavi süreleri hakkında ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (13).

#### **2.2.7.4.4. Epididimo-orşit**

Kandida epididimo-orşiti için tedavi önerileri bütünüyle olgu sunumlarından gelen deneyimlere dayanmaktadır. Hastaların çoğunda apselerin cerrahi drenajı ve/veya orşiektomi yapılması gerekmiştir. Antifungal olarak flukonazol ve amfoterisin B, flusitozin ile beraber ya da tek başına uygulanmıştır (13).

#### **2.2.7.4.5. İdrar yollarında fungus topları (Bezeorlar ve Miçetomlar)**

Amfoterisin B veya flukonazol tek başına veya flusitozinle kombine hastaların büyük kısmında kullanılmıştır. Antifungal ajanlarla tedavi sonunda ender olarak spontan parçalanma ve hif filamanları ve hücre debris kitlesinin pasajı gerçekleşebilir (13). Hemen her zaman obstrüksiyonun giderilmesi ve kitlenin uzaklaştırılması için cerrahi işlemin uygulanması gerekmektedir (13, 16, 64).

### **2.2.7.5. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda kandidüri**

Kandidüri birçok hastada sistemik kandidiyazisin bir göstergesi olarak görülmesine de, yoğun bakımda yatan hastalar için sistemik kandidiyazisin bir belirtisi olarak değerlendirilebilir (57). Klinik olarak stabil olmayan bir hastaya semptomlara bakılmaksızın kandidemi tedavisi uygulanmalıdır (11). Böyle bir hastada göz dibi ve deri muayenesi yapılmalı ve fungal kan kültürleri alınmalıdır. Tedavide flukonazol kullanılabilir, ancak son zamanlarda azol kullanımı varsa kaspofungin, anidulafungin gibi ekinokandinler tercih edilir. Ekinokandilerin dissemine kandidiyaziste etkinliğinin kanıtlandığı ancak alt üriner sistem infeksiyon odaklarını tamamıyla eradike edemeyeceği unutulmamalıdır (13).

### **2.2.8. IDSA (2009) önerileri**

#### **2.2.8.1. Asemptomatik kandidüri**

Yüksek risk grubunda değilse tedavi önerilmemektedir. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile genellikle kandidüri son bulur. Yüksek riskli hastalar arasında ise nötropenik hastalar, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve ürolojik işlem yapılması planlananlar yer almaktadır. Ürolojik işlem planlanan hastalar için flukonazol 200-400 mg/gün (3-6 mg/kg) ya da amfoterisin B (0,3-0,6 mg/kg/gün) birkaç gün verildikten sonra işlemin yapılması önerilir. Görüntüleme yöntemleri ile böbrek ve toplayıcı sistemde apse, fungus topu ve ürolojik anormali dışlanırsa asemptomatik hastalarda risk faktörlerinin tedavi edilmesi önerilir (67).

#### **2.2.8.2. Semptomatik kandidüri**

Dissemine kandidiyazis şüphesi olan kandidürili hastalarda tedavi kandidemi tedavisi gibi olmalıdır. Flukonazole duyarlı kandida ile oluşan sistit tedavisinde, oral flukonazolun 200 mg/gün (3 mg/kg/gün) 2 hafta verilmesi önerilir. Flukonazole dirençli kandidalar için amfoterisin B (0.3-0.6 mg/kg/gün) 1-7 gün ya da alternatif olarak oral flusitozin günde 4 kez 25 mg/kg şeklinde verilebilir. Amfoterisin B ile mesane irrigasyonu yapılması genellikle önerilmemektedir fakat flukonazol dirençli kandida türleri için özellikle *C. glabrata* tedavisinde uygulanabilir. Flukonazol duyarlı organizmalar ile oluşan piyelonefrit tedavisinde oral flukonazol 200-400 mg/gün (3-6 mg/kg) iki hafta

verilmesi önerilir. Flukonazol dirençli kandida türleri ile özellikle *C. glabrata* ile oluşan infeksiyonlarda flusitozin ile birlikte veya tek başına amfoterisin B (0.5-0.7 mg/kg/gün) veya flusitozin tek başına 25 mg/kg günde 4 kez iki hafta süre ile verilmesi önerilir. Fungus topu için cerrahi müdahale uygulanmalıdır. Renal toplayıcı sisteme ulaşılabilmesi durumunda sistemik tedaviye ek olarak amfoterisin B irrigasyonu uygulanabilir. Tedavi, kültürde üreme olmamasına ve semptomların kaybolmasına kadar uygulanır (67).

### **2.2.9. Kandidürili Hastanın Değerlendirilmesi**

Bu hastaların çoğu asemptomatiktir ve tedavi gerekli değildir. Tanısal anlamda ilk basamak idrar kültürünün tekrar edilmesidir. Böylece üreme olursa etken doğrulanmış olur, üreme olmazsa kontaminasyon olarak değerlendirilir (12).

Eğer ikinci kültürde üreme var fakat hasta asemptomatik ise predispoze faktörler ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır (üriner kateter çıkartılmalı, antibiyotik tedavisi sonlandırılmalı, diyabetiklerde glikoz kontrolü sağlanmalıdır). İdrarda maya üremesi devam ediyorsa ultrasonografi yapılarak obstrüksiyon olmadığına emin olunmalıdır. Eğer obstrüksiyon yoksa ve hasta hala asemptomatik ise kandidüri muhtemelen kolonizasyona bağlıdır ve tedavi önerilmemektedir. Eğer obstrüksiyon saptanmışsa bu düzeltilmelidir. Bu durumda üriner sisteme girişim söz konusu olacağı için fungemiye önlemek için cerrahi öncesi flukonazol verilmelidir (12).

Alt üriner sistem infeksiyonu bulguları olan ve sürekli idrarda kandida üremeleri olan hastalar mutlaka eş zamanlı bakteriyel üriner sistem infeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Eğer saptanırsa önce bakteriyel infeksiyon tedavisi verilip semptomların kaybolup kaybolmadığı değerlendirilmelidir. Eğer semptomlar devam ederse flukonazol ile tedavi başlanmalıdır. Tedavi sonrası kültür tekrar edilerek tedavi etkinliği değerlendirilmelidir (5).

Üst üriner sistem infeksiyonu belirtileri gösteren ve kandida için devamlı kültür pozitifliği olan hastalarda flukonazol ile tedavi başlanmalıdır. İlk tedavi küründen sonra nükse gelişenler ve ultrasonografi ile obstrüksiyon saptananlardan üroloji konsültasyonu istenmelidir. Obstrüksiyonun

giderilmesi için ürolojik bir girişim gerekli olabilir. Bu durumda da kültür ile izlem gereklidir (12).

Türkiye'den yapılan bir çalışmada infeksiyon hastalıkları uzmanları ve diğer branş uzmanlarının (dahiliye, cerrahi, yoğun bakım) kandidüri olan hastaya yaklaşımları araştırılmış, Çalışmaya 88 infeksiyon hastalıkları uzmanı ve 305 diğer branşlardan hekimler alınmış. Her iki grup hekim için kandidüri tanısı ve tedavisinin başlanması konusunda literatür veya rehberlerin önerilerine uyma konusundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (68).

Sonuç olarak kandidürili hastalar için önerilen tavsiyeler (52);

1-Asemptomatik kandidüri nadiren tedaviye ihtiyaç duyar.

2-Kandidüri dissemine kandidiyazisin tek mikrobiyolojik kanıtı olabilir.

3-Kandidüri için tedavi başlanması gereken hasta grupları;

Semptomatik hastalar

Nötropenik hastalar

Düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlar

Renal allogreft uygulanan hastalar

Ürolojik girişim uygulanacak hastalar

4-Kısa süreli tedavi önerilmemektedir. 7-14 günlük tedavi süreleri daha başarılı bulunmuştur.

5-Üriner kateterin çıkartılması ile kandidüri kaybolabilir. Eğer çıkartılması mümkün değilse değiştirilmesi yararlı olabilir.

6-Sistemik antifungal tedavi dozları;

Flukonazol 200 mg/g, PO/IV, 7-14 gün

Amfoterisin B 0.3-1 mg/kg/g, IV, 1-7 gün

Flusitozin 25 mg/kg X 4, PO, özellikle non-*albicansCandida* türlerinde diğer sistemik ajanlardan biri ile kombine olarak

7-Amfoterisin B mesane irrigasyonu ile geçici olarak funguri kaybolabilir, ancak nadiren uygulanır.

8-Funguri sistemik tedavi sonrası bile sıklıkla tekrarlayabilir. Kronik üriner kateter kullanımı en önemli risk faktörüdür

9-Dirençli kandidüri olması durumunda, hastanın immün sistemi baskılanmışsa, üriner sistem obstrüksiyonu veya üst üriner sistem hastalığı açısından hasta takip edilmelidir

#### **2.2.10. Kateter ya da Üriner Drenaj Kateterlerinin Çıkarılması**

Sondalı hastalarda asemptomatik kandidüri geçici olabilmekte, devamlı olsa bile genellikle ciddi morbiditeye yol açmamaktadır. Kandidürili hastalarda tek başına üriner kateterin çıkarılmasıyla %40 oranında kandidüri ortadan kalkar. Bu eğer mümkünse ilk basamak olmalıdır. Kateterizasyon devam etmek zorunda ise mevcut kateter çıkarılarak yeni kateter takılmalıdır. Bu kandidüriyi geçici olarak eradike eder ancak büyük ihtimalle kısa sürede nüks gelişir. Yapısal problemlerin düzeltilmesi ve obstrüksiyonun giderilmesi uzun süreli eradikasyon sağlamaktadır. Üretral stentler daha problemlidir. Stentler kandida türleri ile sıklıkla kolonize olmakta ve stentler kaldığı sürece uzun süre kolonizasyon devam etmektedir. Kandidemi oluşmuş hastalarda ise sadece üriner sondanın çıkarılması ile kandidüri %20'den daha az oranda temizlenmektedir (12).

Kandidürili hastaların epidemiyolojisi, tedavi ve prognozunu araştıran bir çalışmada, tedavi verilmeyen 155 hastanın %75.5'inde kandidüri kaybolmuştur. Bu çalışmada, kandidemi gelişme oranı %1.3 olarak saptanmıştır. Sobel ve arkadaşları kateterin çıkarılması ile %40, kateter değiştirerek %20 oranında eliminasyon elde edildiğini bildirmektedir. Aynı çalışmada, flukonazol tedavisi verilen hastalarda plaseboya göre anlamlı bir sonuç (%50-%29) elde edilmesine karşın, iki hafta sonra alınan kültürlerde her iki grupta da kandidüri oranının benzer olduğu bildirilmektedir (5).

Kandida piyelonefritinde risk faktörlerinin düzeltilmesi ve sistemik antifungal tedavi esastır. Renal apse geliştiğinde uygun drenaj gerekebilir. Fungal top obstrüksiyona yol açabileceğinden cerrahi girişimle tedavi edilir (5).

Kandidemili hastalarda kateter değişimi ile kandidürinin ortadan kalkması sık görülmemektedir. Bu bakımdan yoğun bakım hastalarında kateter değişimine karşın kandidürinin devamı kandidemi göstergesi olarak

kabul edilir. Sistemik kandidiyazis bulguları olan hastalarda üriner sistem semptomları olmasa bile uzun süreli antifungal tedavi uygulanmalıdır (12).

### **2.2.11. Antifungal Tedavi**

Kandida türlerine etkin pek çok yeni antifungal ilaç klinik kullanımda olmasına karşın, üriner sistem infeksiyonları için uygun farmakokinetik özellikleri taşıyanlar oldukça sınırlı sayıdadır (5). Mevcut antifungal ajanların bazıları üriner sistem infeksiyonlarında önemli role sahip iken, diğerleri farmakolojik özellikleri nedeniyle etkisizdir (12). Kandidüri için lokal ve sistemik tedavi başarılı görülmekle birlikte, gereksiz uygulanan tedaviler ile tedavi maliyeti artmakta ve *albicans*-dışı *Candida*'lar seçilmektedir (12). Tedavide çeşitli antifungal ilaçlar mevcut olmasına rağmen, son 10 yılda özellikle non-*albicans* türlerde antifungallere direnç oranı artmaktadır (66). Flukonazol yüksek idrar konsantrasyonu nedeniyle en sık kullanılan antifungal ajandır. Daha nadir olarak amfoterisin B veya flusitozin kullanılır. Yeni azoller ve ekinokandinler yetersiz idrar konsantrasyonları nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında önerilmemektedir (63).

#### **2.2.11.1 Amfoterisin B**

Polyen sınıfı antifungal ajan olup, etkisini hücre membranındaki ergosterole bağlanarak oluşturur. Bu bağlanma ile hücre membranı geçirgenliğinde bozulma olur ve sonuçta hücre hızla ölür. Halen bilinen en geniş spektrumlu antifungal ajandır. İlaçyan etkileri nedeniyle amfoterisin B'nin amfoterisin B lipid kompleks, liposomal amfoterisin B ve amfoterisin B koloidal formları geliştirilerek yan etkiler azaltılmaya çalışılmıştır (69).

**2.2.11.1.1. Lokal uygulama:** Mesanenin amfoterisin B ile yıkanması, oral azol bileşiklerinin etkinliği gösterilmeden önce sık kullanılan bir tedavi yöntemi idi. Amfoterin B'nin (50 mg/L) steril su içinde, üç yollu mesane kateteri ile 40 ml/saat gidecek şekilde devamlı infüzyonu önerilmektedir (5, 16). Bu uygulama mesane kateteri olan sistitli hastalara, flukonazol dirençli *Candida* infeksiyonları ve böbrek yetmezliğinde önerilebilir. Tedaviye karşın kandidürinin devam etmesi, piyelonefrit veya dissemine kandidiyazisi göstermesi bakımından değerlidir (5).

**2.2.11.1.2. Sistemik tedavi:** Sistemik kandidiyazis bulguları olan kandidürili hastalarda, flukonazol ile elde edilen başarılı tedavi sonuçlarından önce sistemik amfoterisin B önerilmekteydi. Günümüzde flukonazole dirençli non-*albicans Candida* türleri için tercih edilmektedir. Sadece %3'ü idrarla değişmeden atılır, ancak doku dağılımı çok iyidir (12). Tek doz (15 mg veya 0.3-1 mg/kg) amfoterisin B ile idrarda 14 gün kadar yeterli ilaç düzeyi sağlanabildiğinden, *Candida* sistitinde tek doz kullanım önerilmektedir (5). Standart rejim 0.3 mg/kg/gün, 3-5 gündür. Ancak, piyelonefrit ve sistemik kandidiyaziste uzun süreli (2-6 hafta) tedavi yapılmalıdır. Çok düşük dozlarda nefrotoksik olsa da çoğunlukla düşük doz ve kısa süreli tedavide bir problem çıkmamaktadır (12). Daha az toksik lipozomal amfoterisin B ile kandidüri tedavisine ilişkin yeterli veri yoktur. Lipid formülasyon nedeniyle böbreklerden kolayca filtre olamayan bu preparatların renal düzeyinin klasik amfoterin B'ye göre daha düşük olabileceği unutulmamalıdır (5, 70). Renal yetmezliği olan dört kişilik küçük bir hasta grubunda lipozomal amfoterisin B ile toplam 321-821 mg. dozlarda 7-17 gün süreli bir tedavi ile kandidürinin eradike edildiği bildirilmektedir. Hastalardan birinde kandidürinin tekrarladığı ve yeniden tedavisinin gerektiği belirtilmektedir (5).

**2.2.11.2. Azol bileşikleri:** Azollerin etki mekanizması lanosterolün ergosterole dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450 ye bağımlı olan C14  $\alpha$ -demetilazı inhibe etmek yoluyla olur. Bu süreç fungal organizmalar için gerekli ergosterolü azaltır. Sterol birikmesine fungal hücre metabolizması dayanmadığında etkisini fungostatik olarak gösterir (9, 28).

Flukonazol, 1981 yılında imidazol çekirdeğinin değiştirilmesiyle elde edilmiştir. *C. krusei* flukonazole karşı intrinsik dirençli olup *C. glabrata*'da genellikle yüksek MİK değerlerine sahiptir (28). Flukonazol, *C. albicans* kökenleri için düşük minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeyi, yüksek oral biyoyararlanımı (>%80), yüksek idrar konsantrasyonları ve daha az toksik olması nedeniyle kandidüri tedavisinde ideal bir ilaçtır.

Yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, flukonazol kullanımı ile %73 eradikasyon elde edilmiştir. Aynı çalışmada, amfoterisin B ile mesane irrigasyonu ile kandidüri %96 oranında elimine edilmiştir. Ancak bu



çalışmanın en önemli sonucu, flukonazolle tedavi edilen grupta mortalite oranının anlamlı olarak daha düşük bulunmasıdır (flukonazol %22, amfoterisin B irrigasyonu %41). Bu da sistemik flukonazol tedavisini destekleyen bir sonuçtur. Flukonazol tedavisinde en önemli sorun, özellikle *C. albicans* dışındaki türlerde görülebilen direnç (*C. krusei*'de doğal direnç, *C. glabrata*'da kazanılmış direnç)'tir. *C. tropicalis* gibi diğer türlerde de flukonazole artan MİK düzeyi saptanmaktadır (5).

Diğer azollerin farmakokinetiği istendiği gibi uygun değildir ve daha yeni olanlar diğerlerine göre pahalıdır (13). İtrakonazol bir azol türevidir olup, flukonazole dirençli *Candida* türleri için uygun olabilir, ancak oral biyoyararlanımı düşük olan bu ilacın idrar konsantrasyonları yetersizdir (5).

**2.2.11.3. Flusitozin:** Etkisini DNA ve RNA'nın işlevlerini engelleyerek gösterir (9). Tedavi yanıtı mesane infeksiyonu için idrarda yüksek konsantrasyona ulaşabilen flusitozin düşünülebilir (13). Ancak kemik iliği toksisitesi başlıca yan etkisidir (13). Kemik iliği, gastrointestinal sistem toksisitesi ve sık döküntüye yol açabilmesi nedeniyle nadiren, sadece dirençli *Candida* sistitlerinde tercih edilebilir. *C. albicans* %25 oranında flusitozine dirençli olabilir (5). *C. krusei* hariç kandidaların çoğu duyarlıdır. Bu ilaç tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişmektedir, ancak 7 günden daha kısa kullanıldığında direnç gelişimi azdır. Renal yetmezlik olmadığı sürece üriner sistem infeksiyonu için kullanılan doz ve sürede yan etki beklenmemektedir (12, 28).

**2.2.11.4. Diğer antifungal ilaçlar:** Ekinokandin grubu antifungal ilaçların üriner sistem konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle bu endikasyonda kullanımları önerilmemektedir (5). Hücre duvarının esas bileşeni olan beta-D glukanın sentezini inhibe ederler (9) Kaspofungin %2-3 oranında idrarda aktif ilaç olarak bulunmaktadır (12). Yeterli olmayan idrar konsantrasyonuna rağmen, bu ajanlar ile yüksek doku konsantrasyonu sağlanması nedeniyle mesane ve böbreğin invaziv infeksiyonlarında tedavide yeterli olabileceği teorik olarak söylenmektedir. Bununla birlikte klinik başarı ya da başarısızlık adına yeterli veri bulunmamaktadır (12).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastaların seçimi

Ocak 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. İlk aşamada idrar kültürlerinde maya türü mantar saptanan ve idrar sondası olan hastalardan idrar sondası değiştirilerek veya çıkartılarak, idrar sondası olmayan hastalardan ise uygun koşullarda alınan yeni idrar kültürü ile hastalar tekrar değerlendirildi. Yeni alınan idrar kültürlerinde maya üremeyenler ve kültür sonuçları kolonizasyon veya kontaminasyon olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Rehberlerin önerilerine göre kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonu kriterlerine uyan 100 hasta çalışmaya alınmıştır (67).

Hastaların demografik özellikleri, yattığı bölüm, yatış süresi, klinik tanısı, antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda yatış, üriner kateterizasyon ve diğer uygulanan girişimler, eşlik eden hastalık, cerrahi uygulamaları, laboratuvar bilgileri, klinik değişkenleri, mikrobiyolojik özellikleri ve tedavi ile ilgili değişiklikler izlem formlarına kaydedildi.

Çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce 2011-057 proje numarası ile kabul edilmiştir.

#### 3.2. Mikrobiyolojik yöntem

Kandidaya bağlı idrar yolu infeksiyonu tanısı konulmuş 100 hastadan soyutlanan kandida kökenleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında incelemeye alınmıştır. Hastalardan alınan diğer klinik örneklerin kültür sonuçları da takip edilmiştir.

Kültürde üreyen kandidaların tür düzeyinde tanımlanması; germ tüp (çimlenme) testi, mısır unu–Tween 80 agarda hif, yalancı hif, blastosporve

klamidyaspor oluşturma özellikleri ve API 20C AUX ID (biomerieux, France) ticari kiti kullanılarak yapıldı. API 20C AUX ID sistemi standart tanı yöntemi olarak önerilmiştir (21).

### **3.3. Duyarlılık testleri**

Üreyen kandidaların antifungal duyarlılıkları E-test (AB-biodisk, İsveç) yöntemiyle, %2 glukoz ve %1,5 agar içeren RPMI 1640 besiyeri kullanılarak belirlendi. Her kandida izolatının %0.85 sodyum klorürde hazırlanan süspansiyonları spektrofotometrik olarak 0,5 McFarland standardı bulanıklığına göre ayarlanmış ve steril bir eküvyon ile agar yüzeylerine yayılmıştır. Agar plakların yüzeyleri kuruduktan sonra E-test şeritleri yerleştirilmiştir. E-test şeritleri her petride iki tane olacak şekilde, birbirinin tersi yönde yerleştirildi. Daha sonra plaklar 35-37 derecede 24 saat, eğer yetersiz üreme varsa 48 saat inkübe edildi. Inkübasyon sonrası MİK ( $\mu\text{g/ml}$ ) değerleri belirlendi. Oluşan elips şeklindeki inhibisyon zonunun şerit ile keşiştiği nokta MİK değeri olarak kabul edildi (Resim 1). Konsantrasyon aralığı amfoterisin B, vorikonazol, itrakonazol, kaspofungin için 0,002-32  $\mu\text{g/ml}$ , flukonazol için ise 0,016-256  $\mu\text{g/ml}$  olarak kabul edildi.

Flukonazol için MİK değerleri  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  için duyarlı, 16-32  $\mu\text{g/ml}$  için doza bağlı duyarlı,  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  için dirençli, amfoterisin B için MİK değeri  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  olan suşlar duyarlı ve  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar dirençli, vorikonazol için MİK değeri  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  olan izolatlar duyarlı, 2  $\mu\text{g/ml}$  olanlar doza bağımlı duyarlı,  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar dirençli, itrakonazol için  $\leq 0,125$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı, 0,25-0,5  $\mu\text{g/ml}$  doza bağımlı duyarlı,  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli olarak kabul edildi. Kaspofungin için duyarlılık MİK sınır değeri ise  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı olarak alındı.

**Resim 1:** E test yöntemi



### **3.4. İstatistiksel analiz**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15 programında yapıldı. Gruplandırılmış değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılmasında tek değişkenli analiz kullanılarak risk oranları (odds ratio) hesaplandı. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Elde edilen  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## IV. BULGULAR

### 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Yaşları 18-88 arasında değişen (ortalama:  $60.21 \pm 17.57$ ) 56'sı (%56) kadın ve 44'ü (%44) erkek toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 65'i (%65) yoğun bakım ünitelerinde takip edilirken, 35'i (%35) yoğun bakım dışı bölümlerde takip edilmiştir. Bölümler sırası ile anestezi yoğun bakım (%24), dahiliye yoğun bakım (%23), cerrahi yoğun bakım (%8), göğüs hastalıkları yoğun bakım (%6), nöroloji yoğun bakım (%4), dahili bölümler (%24), cerrahi bölümler (%11) olarak saptandı. Hastaların yatışından kandidüri gelişmesine kadar geçen süre 1 ile 184 gün arasında değişmektedir (ortalama 23.9 gün). Kandidüri görülme süresi bir gün olarak alınan hastalar, hastaneye başvuru şikayetleri olarak üriner sistem infeksiyonu olup komplike üriner sistem infeksiyonu tanısıyla hastaneye yatan ve idrar kültüründe kandida üreyen hastalardan oluşmaktadır.

Araştırmaya katılan hastaların %58'si mortalite ile sonuçlanmıştır. Cinsiyet, 65 yaş üzeri olma ve yoğun bakımda yatma gibi demografik özelliklerin mortalite ile arasındaki ilişki Tablo 2'de özetlenmiştir. Cinsiyet ve 65 yaş üzeri olma ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, yoğun bakımda yatışın mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı ( $P<0.05$ ).

**Tablo 2:** Demografik özellikler ve mortalite arasındaki ilişki

Demografik özellikler		Sayı	Mortalite (%)*	p değeri
Cinsiyet	Erkek	44	28 (63)	p>0.05
	Kadın	56	30 (53)	p>0.05
Yaş	18-65 yaş	51	25 (49)	p>0.05
	65 yaş üstü	49	33 (67)	p>0.05
Yoğun bakım yatışı	Evet	65	50 (76)	<b>p&lt;0.05</b>
	Hayır	35	8 (22)	p<0.05

\*Satır yüzdesi

#### 4.2. Risk faktörleri

Hastaların %94'ünde eşlik eden en az bir kronik hastalık olduğu ve en sık rastlanılan hastalıkların diyabetes mellitus (%32), kardiyovasküler hastalık (%28) ve nörolojik hastalıklar (%25) olduğu bulunmuştur. Hastaların 99'unda antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur. En sık kullanılan antibiyotikler ise sırasıyla karbapenem (%66), glikopeptid (%41) ve kinolonlardır (%37). Hastaların hiçbirinde antifungal profilaksi uygulanmıyordu. Hastalarda saptanan risk faktörleri arasında ilk sıralarda antibiyotik kullanımı, eşlik eden en az bir kronik hastalık olması ve üriner kateter yer alıyordu (Tablo 3). Risk faktörleri ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde üriner kateter, santral venöz kateter, total parenteral beslenme ve mekanik ventilatör varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.05).

**Tablo 3:** Çeşitli risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki

Risk faktörleri	Sayı	Mortalite (%)*	p değeri
Antibiyotik kullanımı	99	58 (58)	p>0.05
Eşlik eden hastalık	94	56 (59)	p>0.05
Üriner kateter	90	58 (64)	<b>p&lt;0.05</b>
Nefrostomi	6	3 (50)	p>0.05
Üriner sistem bozukluğu	34	14 (41)	p>0.05
Malinite	32	19 (59)	p>0.05
Kronik renal hastalık	23	17 (73)	p>0.05
Hemodiyaliz	14	11 (78)	p>0.05
Santral venöz kateter	39	32 (82)	<b>p&lt;0.05</b>
Total parenteral beslenme	45	39 (86)	<b>p&lt;0.05</b>
Cerrahi girişim	27	15 (55)	p>0.05
Mekanik ventilasyon	38	34 (89)	<b>p&lt;0.05</b>
Steroid kullanımı**	10	7 (70)	p>0.05
İmmün supresif tedavi	12	5 (41)	p>0.05
Dişabetes mellitus	33	16 (48)	p>0.05
Travma	9	6 (66)	p>0.05

\* Satır yüzdesi

\*\* En az 2 hafta  $\geq$  20 mg/gün veya en az 1 hafta  $\geq$ 

30 mg/gün kortikosteroid kullanımı

#### 4.3. Klinik bulgular ve kandidemi

Hastaların laboratuvar incelemelerinde piyüri (%88), hematüri (%66), proteinüri (%71), idrar sedimentinde psödohif görülmesi (%46) oranındadır. Başka bir odakta mantar infeksiyonu 22 hastada saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ateş yüksekliği (%54), hipotermi (%14), taşikardi (%50), hipotansiyon (%39), genel durumda kötüleşme (%53) ve kandidemi birlikteliği (%15) gibi klinik değişkenleri ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir. Hipotermi, taşikardi, hipotansiyon, genel durumda kötüleşme ve kandidemi birlikteliğinde mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ). Kandidemi gelişen 15 hastadaki kandida türleri sırasıyla; *C. albicans* 6 (%40), *C. tropicalis* 7 (%46.7) ve *C.*

*glabrata* 2 (%13.3) olarak bulunmuştur. Kan kültüründe üreyen tüm izolatlar idrar kültüründe üreyen türler ile aynıdır.

**Tablo 4:** Klinik değişkenler ile mortalite arasındaki ilişki

Klinik bulgular	Sayı	Mortalite (%)*	p değeri
Ateş yüksekliği	54	33 (61)	p>0.05
Hipotermi	14	14 (100)	<b>p&lt;0.05</b>
Taşikardi	50	41 (82)	<b>p&lt;0.05</b>
Hipotansiyon	39	35 (89)	<b>p&lt;0.05</b>
Genel durumda kötüleşme	53	42 (79)	<b>p&lt;0.05</b>
Kandidemi birlikteliği	15	13 (86)	<b>p&lt;0.05</b>

\* Satır yüzdesi

#### 4.4. Laboratuvar bulguları

Lökositoz, lökopeni, anemi, CRP yüksekliği, sedimantasyon artışı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve böbrek fonksiyon testleri (BFT) yüksekliği ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 5’de gösterilmiştir. CRP yüksekliği ve BFT yüksekliği ile mortalite arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05).

**Tablo 5:** Laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki

Laboratuvar bulguları	Sayı	Mortalite (%)*	p değeri
Lökositoz	46	32 (69)	p>0.05
Lökopeni	13	6 (46)	p>0.05
Anemi	65	41 (63)	p>0.05
CRP yüksekliği	94	55 (58)	<b>p&lt;0.05</b>
Sedimantasyon yüksekliği	85	46 (54)	p>0.05
KCFT yüksekliği	28	19 (67)	p>0.05
BFT yüksekliği	46	34 (73)	<b>P&lt;0.05</b>

\* Satır yüzdesi

#### 4.5. Mikrobiyolojik bulgular

İdrar örneklerinde üreyen kandida türleri *C. albicans* (%46), *C. tropicalis* (%27), *C. glabrata* (%21), *C. kefyr* (%4) ve *C. parapsilosis* (%2) olarak bulunmuştur. Kandida türlerinin dağılımı Tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir.



*Candida albicans* (%46)ve non-*albicans Candida* (%54) türlerinin dağılımı mortalite açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 6:** Hastalarda üreyen *Candida* türlerinin dağılımı

<b><i>Candida</i> türü</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<i>C. albicans</i>	46	46
<i>C. tropicalis</i>	27	27
<i>C. glabrata</i>	21	21
<i>C. kefyr</i>	4	4
<i>C. parapsilosis</i>	2	2

**Tablo 7:** *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin dağılımı ve mortalite oranları

<b><i>Candida</i> türü</b>	<b>Sayı</b>	<b>Mortalite (%)</b>	<b>p değeri</b>
<i>C. albicans</i>	46	24 (52)	$p>0.05$
Non- <i>albicans Candida</i>	54	34 (62)	$p>0.05$

Çalışmaya alınan tüm kökenler amfoterisin B için duyarlı bulundu (MİK  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ). İncelenen kandida türlerinin amfoterisin B için MİK aralıkları ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 8:** *Candida* türlerinin amfoterisin B için MİK aralıkları ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

<b>Amfoterisin B</b>	<b>MİK aralığı</b>	<b>MİK<sub>50</sub></b>	<b>MİK<sub>90</sub></b>
<i>C. albicans</i>	0.002 – 0.25 µg/ml	0.094 µg/ml	0.19 µg/ml
<i>C. tropicalis</i>	0.002 – 0.75 µg/ml	0.094 µg/ml	0.38 µg/ml
<i>C. glabrata</i>	0.023 – 0.75 µg/ml	0.125 µg/ml	0.38 µg/ml
<i>C. kefyr</i>	0.016 – 0.38 µg/ml	0.023 µg/ml	0.38 µg/ml
<i>C. parapsilosis</i>	0.25 – 0.25 µg/ml	0.25 µg/ml	0.25 µg/ml

CLSI M27A; ≤1µ/gml: duyarlı, ≥ 2µ/gml: dirençli

**Tablo 9:** *C. albicans* ve non-*albicans* *Candida* türlerinin amfoterisin B için MİK değerleri

<b>Amfoterisin B</b>	<b>MİK aralığı</b>	<b>MİK<sub>50</sub></b>	<b>MİK<sub>90</sub></b>
<i>C. albicans</i>	0.002 – 0.25 µg/ml	0.094 µg/ml	0.19 µg/ml
Non- <i>albicans</i> <i>Candida</i>	0.002 – 0.75 µg/ml	0.125 µg/ml	0.38 µg/ml

CLSI M27A; ≤1µ/gml: duyarlı, ≥ 2µ/gml: dirençli

Flukonazol için yapılan antifungal duyarlılık testlerinde *C. albicans* kökenlerinin 44'ü (%95.7) duyarlı, ikisi (%4.3) doza bağlı duyarlı saptanmış olup dirençli suşa rastlanmamıştır. *C. tropicalis* türlerinin 25'i (%92.6) duyarlı, biri (%3.7) doza bağlı duyarlı, biri ise (%3.7) dirençlidir. *C. glabrata* için 11'i (%52.4) duyarlı, sekizi (%38.1) doza bağlı duyarlı, ikisi (%9.5) dirençli bulunmuştur. *C. kefyr* türlerinde üçü (%75) duyarlı, biri (%25) doza bağlı duyarlı olup dirençli suş saptanmamıştır. *C. parapsilosis* için çalışılan iki suştan biri duyarlı, diğeri ise doza bağlı duyarlıdır. Çalışılan kandidaların flukonazol duyarlılık sonuçları Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 10:** *Candida* türlerinin flukonazol duyarlılıkları

<b>Flukonazol</b>	<b>Duyarlı (%) (≤8 µg/ml)</b>	<b>Doza bağlı duyarlı (%) (8-16 µg/ml)</b>	<b>Dirençli (%) (≥64 µg/ml)</b>
<i>C. albicans</i>	44 (95.7)	2 (4.3)	--
<i>C. tropicalis</i>	25 (92.6)	1 (3.7)	1 (3.7)
<i>C. glabrata</i>	11 (52.4)	8 (38.1)	2 (9.5)
<i>C. kefyr</i>	3 (75)	1 (25)	--
<i>C. parapsilosis</i>	1 (50)	1 (50)	--

CLSI M27A; ≤8 µg/ml: duyarlı, 8-16 µg/ml: doza bağlı duyarlı, ≥64 µg/ml: dirençli

**Tablo 11:** *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin flukonazol duyarlılıkları

<b>Flukonazol</b>	<b>Duyarlı (%) (≤8 µg/ml)</b>	<b>Doza bağlı duyarlı (%) (8-16 µg/ml)</b>	<b>Dirençli (%) (≥64 µg/ml)</b>
<i>C. albicans</i>	44 (95.7)	2 (4.3)	--
Non- <i>albicans Candida</i>	40 (74.1)	11 (20.3)	3 (5.6)

CLSI M27A; ≤8 µg/ml: duyarlı, 8-16 µg/ml: doza bağlı duyarlı, ≥64 µg/ml: dirençli

*Kandida* türlerinin flukonazol için MİK aralıkları ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 12 ve 13'de sunulmuştur.

**Tablo 12:** *Candida* türlerinin flukonazol için MİK aralıkları ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

Flukonazol	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0,032-32 µg/ml	0,38 µg/ml	3 µg/ml
<i>C. tropicalis</i>	0,016 - 64 µg/ml	0,50 µg/ml	3 µg/ml
<i>C. glabrata</i>	0,016- ≥ 256 µg/ml	8 µg/ml	24 µg/ml
<i>C. kefir</i>	0,19-16 µg/ml	0,25 µg/ml	16 µg/ml
<i>C. parapsilosis</i>	1,5-16 µg/ml	1,5 µg/ml	16 µg/ml

CLSI M27A; ≤8 µg/ml: duyarlı, 8-16 µg/ml: doza bağlı duyarlı, ≥64 µg/ml: dirençli

**Tablo 13:** *C. albicans* ve non-*albicans* *Candida* türlerinin flukonazol için MİK değerleri

Flukonazol	MİK aralıkları	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.032-32 µg/ml	0.38 µg/ml	3 µg/ml
Non- <i>albicans</i> <i>Candida</i>	0.016- ≥ 64 µg/ml	0.75 µg/ml	16 µg/ml

CLSI M27A; ≤8 µg/ml: duyarlı, 8-16 µg/ml: doza bağlı duyarlı, ≥64 µg/ml: dirençli

İtrakonazol duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde *C. albicans* türlerinin 35'i (%76.1) duyarlı, sekizi (%17.4) doza bağlı duyarlı, üçü (%6.5) dirençli bulunmuştur. *C. tropicalis* için 22'si (%81.4) duyarlı, dördü (%14.8) doza bağlı duyarlı, biri (%3.8) dirençli; *C. glabrata* için yedisi (% 33.3) duyarlı, üçü (%14.3) doza bağlı duyarlı, 11'i (%52.4) dirençli; *C. kefir* için üçü (%75) duyarlı, biri (%25) dirençli iken doza bağlı duyarlı suşa rastlanmamıştır. *C. parapsilosis* kökenlerinin biri duyarlı, diğeri ise dirençli bulunmuştur. İtrakonazol duyarlılıkları Tablo 14 ve 15'de gösterilmiştir.

**Tablo 14:** *Candida* türlerinin itrakonazol duyarlılıkları

İtrakonazol	Duyarlı (%) ( $\leq 0.125$ $\mu\text{g/ml}$ )	Doza bağı duyarlı (%) (0.25-0.5 $\mu\text{g/ml}$ )	Dirençli (%) ( $\geq 1$ $\mu\text{g/ml}$ )
<i>C. albicans</i>	35 (76.1)	8 (17.4)	3 (6.5)
<i>C. tropicalis</i>	22 (81.4)	4 (14.8)	1 (3.8)
<i>C. glabrata</i>	7 (33.3)	3 (14.3)	11 (52.4)
<i>C. kefyr</i>	3 (75)	--	1 (25)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (50)	--	1 (50)

CLSI M27A:  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ : duyarlı. 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$  doza bağı duyarlı.  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ : dirençli

**Tablo 15:** *C. albicans* ve non-*albicans* *Candida* türlerinin itrakonazol duyarlılıkları

İtrakonazol	Duyarlı ( $\leq 0.125$ $\mu\text{g/ml}$ )	Doza bağı duyarlı (0.25-0.5 $\mu\text{g/ml}$ )	Dirençli ( $\geq 1$ $\mu\text{g/ml}$ )
<i>C. albicans</i>	35 (%76.1)	8 (%17.4)	3 (%6.5)
Non- <i>albicans</i> <i>Candida</i>	33 (%61)	7(%13)	14 (%26)

CLSI M27A:  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ : duyarlı. 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$  doza bağı duyarlı.  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ : dirençli

İtrakonazol için MİK değerleri, *C. albicans* için 0.002- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  arasında, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri ise 0.064-0.50  $\mu\text{g/ml}$  bulunmuştur. *C. tropicalis* için MİK değerleri 0.002- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.094-0.38  $\mu\text{g/ml}$  saptanmıştır. *C. glabrata* için MİK değerleri 0.002- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  arasında, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri ise  $\geq 32$ - $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  idi. *C. kefyr* için MİK değerleri 0.032- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.125- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  iken *C. parapsilosis* için MİK değerleri 0.125- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  arasında MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri ise 0.125- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  saptanmıştır. İtrakonazol için tür düzeyinde MİK değerleri Tablo 16'da verilmiştir. Non-*albicans* *Candida* türlerinin MİK aralığı 0.125 -  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  arasında olup MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

0.13 -  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  bulunmuş ve *C. albicans* ile karşılaştırmalı olarak Tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 16:** *Candida* türlerinin itrakonazol için MİK değerleri

İtrakonazol	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.002- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	0.064 $\mu\text{g/ml}$	0.50 $\mu\text{g/ml}$
<i>C. tropicalis</i>	0.002- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	0.094 $\mu\text{g/ml}$	0.38 $\mu\text{g/ml}$
<i>C. glabrata</i>	0.002- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	$\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	$\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$
<i>C. kefyr</i>	0.032- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	0.125 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$
<i>C. parapsilosis</i>	0.125- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	0.125 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$

CLSI M27A:  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ : duyarlı. 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$  doza bağlı duyarlı.  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ : dirençli

**Tablo 17:** *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin itrakonazol için MİK değerleri

İtrakonazol	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.002- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	0.064 $\mu\text{g/ml}$	0.50 $\mu\text{g/ml}$
Non- <i>albicans Candida</i>	0.002- $\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$	0.13 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 32$ $\mu\text{g/ml}$

CLSI M27A:  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ : duyarlı. 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$  doza bağlı duyarlı.  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ : dirençli

Vorikonazol duyarlılıklarının incelendiği tüm kandida türleri duyarlı bulunmuştur. Tüm türlerin vorikonazol MİK değerleri Tablo 18'da özetlenmiştir. Çalışmaya alınan tüm non-*albicans Candida*'ların MİK değerleri 0.002-1.00  $\mu\text{g/ml}$  arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise 0.032-0.75  $\mu\text{g/ml}$  bulunmuş olup *C. albicans* ile karşılaştırmalı olarak Tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 18:** *Candida* türlerinin vorikonazol için MİK değerleri

Vorikonazol	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.002 – 0.75 µg/ml	0.006 µg/ml	0.25 µg/ml
<i>C. tropicalis</i>	0.002 – 0.75 µg/ml	0.016 µg/ml	0.50 µg/ml
<i>C. glabrata</i>	0.002 – 1.00 µg/ml	0.19 µg/ml	0.75 µg/ml
<i>C. kefyr</i>	0.004 – 0.064 µg/ml	0.012 µg/ml	0.064 µg/ml
<i>C. parapsilosis</i>	0.047 – 0.125 µg/ml	0.047 µg/ml	0.125 µg/ml

CLSI M27A ≤ 1 µg/ml: duyarlı. 2 µg/ml doza bağlı duyarlı. ≥ 4 µg/ml: dirençli

**Tablo 19:** *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin vorikonazol için MİK değerleri

Vorikonazol	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.002 – 0.75 µg/ml	0.006 µg/ml	0.25 µg/ml
Non- <i>albicans Candida</i>	0.002-1.00 µg/ml	0.032 µg/ml	0.75 µg/ml

CLSI tarafından kaspofungin için direnç ve duyarlılık sınırları henüz belirlenmemiş olup prospektüs önerileri ve literatür bilgileri ışığında MİK değeri ≤ 2 µg/ml olanlar duyarlı olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan tüm izolatlar kaspofungin için sınır MİK değerinden daha düşük saptanması nedeniyle duyarlı olarak kabul edilmiştir. Kaspofungin için MİK değerleri *C. albicans* için 0,002–0,50 µg/ml arasında iken MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.004-0.25 µg/ml olarak saptandı. *C. tropicalis* için kaspofungin MİK değerleri 0.002–1 µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.023-0.50 µg/ml bulundu. *C. glabrata* için MİK değerleri 0.002 – 1 µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.047-0.38 µg/ml idi. *C. kefyr* için MİK aralığı 0.023 – 0.25 µg/ml ve

MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.125-0.25 µg/ml iken *C. parapsilosis* için MİK aralığı 0.002-0.25 µg/ml ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.002-0.25 µg/ml saptandı. Çalışmaya alınan türlerin kaspofungin için MİK değerleri Tablo 20'de gösterilmiştir. Çalışılan tüm non-*albicans Candida*'ların ise kaspofungin için MİK aralığı 0.002 – 1 µg/ml iken MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.064-0.50 µg/ml idi. Tablo 21'de *C. albicans* ve non-*albicans Candida*'ların MİK değerleri sunulmuştur.

**Tablo 20:** *Candida* türlerinin kaspofungin için MİK değerleri

Kaspofungin	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.002 – 0.50 µg/ml	0.004 µg/ml	0.25 µg/ml
<i>C. tropicalis</i>	0.002 – 1 µg/ml	0.023 µg/ml	0.50 µg/ml
<i>C. glabrata</i>	0.002 – 1 µg/ml	0.047 µg/ml	0.38 µg/ml
<i>C. kefyr</i>	0.023 – 0.25 µg/ml	0.125 µg/ml	0.25 µg/ml
<i>C. parapsilosis</i>	0.002-0.25 µg/ml	0.002 µg/ml	0.25 µg/ml

**Tablo 21:** *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin kaspofungin için MİK değerleri

Kaspofungin	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	0.002 – 0.50 µg/ml	0.004 µg/ml	0.25 µg/ml
Non- <i>albicans Candida</i>	0.002 – 1 µg/ml	0.064 µg/ml	0.50 µg/ml



## V. TARTIŞMA

Tıp alanında son 30 yılda oluşan gelişmelere paralel olarak kandidüri ve üriner kandida infeksiyon insidansında artış gözlenmektedir (11). Üriner sistemin fungal infeksiyonlarında artışın en önemli nedeninin, üriner sistemin fungal invazyonunu kolaylaştıran teknolojilerin yaygın kullanımına bağlı olarak risk altındaki hasta sayısının artışı olduğu düşünülmektedir.

Kandida türleri sağlıklı insanlardan alınan idrar örneklerinin %1'inden azında bulunur, fakat genel hastane ortamında yapılan tüm idrar kültür sonuçlarının %5'inden ve üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkezlerde elde edilenlerin ise %10'undan sorumludur (48). Bir çalışmada, toplum kökenli kandidüri risk faktörleri açısından hastane kökenli kandidüri ile karşılaştırılmış, gebe, diyabetik, yatağa bağımlı ve antibiyotik kullanım öyküsü olan kişilerde kandidüri toplum kökenli olsa bile çoğunluğunun sağlık bakımı ile infeksiyonlar olduğu belirtilmiştir (74). Üriner kateterlerinin nerdeyse rutin olarak uygulandığı hastane ortamında özellikle yoğun bakım ünitelerinde kandidüri sık olarak görülmektedir (48).

Yoğun bakım ünitelerinde görülen erişkin hastaların birçoğunda kandidüri infeksiyondan çok kolonizasyon veya idrar örneğinin kontaminasyonunu yansıtır ve hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak bazen idrarda maya varlığı yaygın bir infeksiyonun veya kandideminin bir işareti olabilir ve özellikle eşlik eden hastalıkları da olan ağır hastalarda mortalite açısından önemli bir gösterge olabilir. Bu nedenle ciddi seyirli hastalığı olanlar kandidemi göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve tedavi uygulanmalıdır (48, 75, 76, 77). Çalışmamıza alınan kandidürili olguların %65 gibi büyük bir bölümü hastanemizin değişik yoğun bakım ünitelerinde izlenmekteydi. Bu hastalar klinik değişkenler açısından incelendiğinde ise hipotermi, taşikardi, hipotansiyon, genel durumda kötüleşme ve kandidemi

birlikteliğinin mortalite için istatistiksel olarak anlamlı faktörler olduğu belirlenmiştir.

Kandidüri ve üriner kandida infeksiyonları için bildirilen risk faktörleri; cerrahi işlem uygulanması, bağışıklık baskılayıcı tedavi, diyabetes mellitus, uç yaşlar, kadın cinsiyet, uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mesane disfonksiyonu, mesane taşları, üriner staz, nefrolitiazis, renal transplantasyon, üriner sistemde yapısal bozukluk, üriner kateter, üreteral stent gibi üriner sisteme uygulanan girişimler, birlikte bakterüri bulunması, abdominal cerrahi ve nötropenidir. Antibiyotik kullanımı, alt ürogenital sistem ve üretral meatus komşuluğunda kandida kolonizasyonuna yol açarak kandidüriye sebep olabilmektedir (11, 74, 78).

Türkiye’de Selçuk Üniversitesi’nde 2004 yılında yapılan 51 hastalık bir çalışmada risk faktörleri malinite, antibiyotik kullanımı, diyabet, üriner kateter, üriner sistem patolojisi, abdominal cerrahi, steroid kullanımı olarak bulunmuştur. Kandida türleri içinde en sık soyutlanan köken *Candida albicans*’dır (79).

Ülkemizden başka bir çalışmada da kandidüri risk faktörleri arasında benzer olarak antibiyotik kullanımı, üriner kateter, diyabetes mellitus, üriner sistem girişimi, bağışıklık baskılanması, cerrahi ve renal yetmezlik bulunduğu saptanmıştır. En sık kullanılan antibiyotiklerin ise öncelikli olarak kinolonlar, sefalosporinler, karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler olduğu belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörü olarak belirlenirken en sık kullanılan antibiyotiklerin ise karbapenem (%66), glikopeptid (%41) ve kinolonlardır (%37) olduğu gözlenmiştir.

Alhussaini ve arkadaşlarının (40) çalışmasında, renal yetmezliği ve kandidürisi olan 50 hasta incelenmiş ve risk faktörleri ve antifungal duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda üriner kateter bulunurken, ikinci önemli risk faktörünün diyabetes mellitus olduğu saptanmıştır.

Asemptomatik kandidürisi olan 861 hastadan oluşan yapılan bir çalışmada ise öncelikli risk faktörlerinin antibiyotik tedavisi, üriner kateter,

diyabet, üriner sistem anormalileri ve malignite olduğu belirtilmiştir. Hiçbir risk faktörü saptanmayan hasta grubu %10.9 olarak belirlenmiştir (5).

Georgiadau ve arkadaşları (80) 2013'te yayınladıkları bir çalışmada yoğun bakım dışındaki servislerde yatan, üriner kateteri bulunmayan 24 hematolojik maliniteli hastayı incelemiştir. Hastalar dört hafta takip edilmiş ve kandidüri oranı %4.3 mortalite ise %12 gibi düşük saptanmıştır. Araştırmacılar hematolojik malinensili hastalarda da kandidüri gelişiminin diğer risk faktörü olan hastalardaki gibi olduğunu ve invaziv hastalık gelişeceğinin güçlü bir göstergesi olmadığını vurgulamışlardır.

Çok merkezli bir çalışmada ise hastanede yatan ve kandidürisi olan hastaların yalnızca %11'inde alta yatan bir risk faktörüne rastlanmamış ve en sık görülen risk faktörünün %90 oranında antibiyotik kullanımı olduğu belirtilmiştir (51, 78). Paul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde antibiyotik kullanımının ve ayrıca kan glikoz seviyesi yüksekliğinin kandidüri ile ilişkili olduğu, üriner kateterizasyon ve yoğun bakımda yatış öyküsünün ise kandidüriyle ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışılan 145 kandidüri örneğinde % 30.5 ile en fazla *C. glabrata* saptanmış ve non-*albicans* suşlar ise %71 oranında izole edilmiştir (53).

Yoğun bakımda yatan üriner kateteri bulunan ve ortalama kateter gününün 11.1 gün olduğu bir çalışmada ise eşlik eden diğer risk faktörleri diyabet ve antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada %4.3 olguda kandidemi birlikteliği saptanmıştır (81).

Yapılan birçok çalışmada farklı kandida türleri arasında risk faktörleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Kateter ilişkili kandidüri için yapılan iki vaka-kontrol çalışmasında *C. glabrata* ve *C. albicans* türleri risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Her ikisi içinde risk faktörleri benzer bulunmuş, ancak önceden flukonazol ve kinolon kullanımının *C. glabrata* ile infeksiyon oluşumunda önemli olduğu bulunmuştur (82, 83, 84).

Alvarez ve arkadaşlarının (44) yoğun bakımda yatan ve kandidüri gelişen hastalarda yaptığı bir çalışmada antibiyotik kullanımının *C. albicans* ve non-*albicans* ayırımında önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kandidürisi olan hastalarda mortalite oranı %48.8 saptanırken kandidürisi

olmayan hastalarda bu oranın %36.6 olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.

Bizim alışmamızda kandidaya bağlı üriner sistem infeksiyonu tanısı konulan hastaların %99'unda antibiyotik kullanımı öyküsü bulunduğu ve en sık rastlanan risk faktörü olduğu görülmüştür. Eşlik eden en az bir kronik hastalığın bulunması ve üriner kateter uygulamalarının ise antibiyotik kullanımından sonra öncelikli risk faktörleri olduğu belirlendi. Diğer risk faktörleri ise yoğun bakımda yatış, total parenteral beslenme, santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, üriner sistem anormalisi, diyabetes mellitus, malinite, cerrahi, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, bağışıklık baskılayıcı tedavi, steroid kullanımı, travma öyküsü ve nefrostomi olarak saptandı.

Araştırmaya alınan hastaların %58'si mortalite ile sonuçlanmıştır. Kandidüri gelişiminde yer alan risk faktörleri ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yoğun bakım yatışı, üriner kateter, santral venöz kateter, total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon ve kandidemi birlikteliğinin mortalite açısından anlamlı olduğu belirlendi. Ancak çok değişkenli istatistiksel analizlerde bağımsız bir risk faktörü saptanmadı. Bunun nedeninin olgu sayısının azlığına bağlı olabileceği dşnld.

Uzun yıllar boyunca *C. albicans* riner sistemden izole edilen en sık tür olmuştur ancak yaygın rastlanan tüm kandida türleri idrar yolu infeksiyonuna neden olabilir. Günümüzde tedavide veya profilaktik olarak antifungal ajan kullanımları artmıştır. Özellikle flukonazol kandidalara bağlı sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılan önemli bir antifungal ilaçtır. Flukonazol kullanımının yaygınlaşmasıyla non-*albicans Candida* türlerinde artış ortaya çıkmış ve dünya çapında birçok merkezde artık baskın hale gelmeye başlamıştır (48, 77).

Alpat ve arkadaşlarının (17) alışmasında 50 kandidüri olgusu araştırılmış, en sık rastlanılan etkenin %64 oranı ile *C. albicans* olduğu ve *C. glabrata*'nın %26 oranı ile bunu izlediği belirlenmiştir. E test yöntemiyle flukonazol ve vorikonazol için antifungal duyarlılık çalışılmış sadece bir *C. krusei* kökeni flukonazole dirençli saptanmış, diğer tüm kökenler hem flukonazole hem de vorikonazole duyarlı bulunmuştur.

Manisha ve arkadaşlarının (85) yoğun bakımda yatan ve üriner kateteri olan 70 üriner kandida infeksiyonu olan hastayı incelediği çalışmada en sık etkenin %52.9 oranı ile *C. tropicalis* olduğu ve non-*albicans Candida* türlerinin %71.4 oranında izole edildiği bildirilmiştir. Üç hastada kandidüri birlikteliğinde kandidemi görülmüş ve bu hastalar ölümcül seyretmiştir. Tüm hastalarda mortalite oranı %61.4 bulunmuş ancak bu oran yoğun bakımda yatan diğer hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır.

Atalay ve arkadaşlarının (50) Kayseri Erciyes Üniversitesi'nde 2012 yılında yapılan bir çalışmada idrar kültürlerinde üreyen 61 *Candida* incelenmiş, *C. glabrata* ve *C. albicans*'ın %30 oranında izole edilen türler olduğu ve non-*albicans Candida* türlerinin baskın türler olduğu belirlenmiştir.

Kandidüri epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada *C. albicans* %51.8 oranında izole edilmiştir. Aynı çalışmada *Candida glabrata* %15.6 *Candida tropicalis* %7.9 *Candida parapsilosis* %4.1 *Candida krusei* %1 oranında saptanmıştır ve hastaların %10'unda birden fazla *Candida* türünün etken olabileceği belirtilmiştir. Üriner kateteri olan hastalarda en sık *C. albicans*'ın kateteri olmayanlarda ise *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın daha çok izole edildiği belirtilmiştir (5).

Çalışmamızda idrar örneklerinde üreyen kandida türleri *C. albicans* (%46), *C. tropicalis* (%27), *C. glabrata* (%21), *C. kefyr* (%4) ve *C. parapsilosis* (%2) olarak belirlendi. Sonuçta bölgemizde *C. albicans*'ın üriner kandida infeksiyonlarının en sık karşılaşılan türü olmasına karşın genel olarak kandida türlerinin dağılımı incelendiğinde non-*albicans Candida*'ların daha çoğunlukta olduğu görülmüştür. Bu sonuç son yıllarda non-*albicans Candida*'ların daha baskın hale geldiğini belirten çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. *Candida albicans* (%46) ve non-*albicans Candida* (%54) türlerinin dağılımı mortalite açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p < 0.05$ ).

Kandidüri gelişmesi ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkiyi araştıran çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde 7 günden uzun tutulan ağır hastaların %22'sinde kandidüri geliştiği gözlenmiştir. (31, 86).

Fransa'dan benzer bir çalışmada yoğun bakım ünitesine yatış ile kandidüri gelişmesi arasında geçen süre  $17.2 \pm 1.1$  gün olarak bildirilmiştir (87).

Çalışmamızda hastaların yatışından kandidaya bağlı üriner sistem infeksiyonu gelişmesine kadar geçen süre 23.9 olarak saptanmış ve bu hastaların %88'inin ise 7 günden uzun süre hastanede yatan hastalar olduğu belirlenmiştir.

Kandidüri tanısını koymak ve tedavi etmek günümüz hekimleri açısından giderek daha da zorlaşan bir sorundur. Sıklıkla anlaşılmayan nokta, özellikle eşlik eden hastalığı olanlarda kandidürinin aynı zamanda yüksek kaba ölüm hızıyla ilişkili olmasıdır (45, 55, 88). Ancak, kandida türlerinin neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarının mortalite hızına spesifik katkısı kaba ölüm hızına göre anlamlı ölçüde düşüktür. Bu durum kandidürisi olan hastalarda saptanan eşzamanlı kandidemi oranlarının düşük olması ile ilişkili olabilir (51).

Kandidürili hastalarda mortalite oranı genellikle eşlik eden ciddi hastalıklar nedeniyle yüksektir. Fransa'da çok sayıda YBÜ'sinin katılımı ile gerçekleşen büyük ileriye dönük bir çalışmada, yalnızca 18 hastada eş zamanlı kandidemi saptanmış ve bunların beşinde aynı kandida türü saptanmıştır. Bu çalışmadaki hastalar için kaba mortalite hızı kandidemi olanlar için % 61.8 kandidüri saptananlar için ise % 31.3 bulunmuştur (87). İspanya'dan yapılan başka bir çalışmada ise kaba mortalite hızı kandidürili hastalarda %38 ve bu infeksiyonun gelişmediği olgularda % 28 olarak saptanmıştır (11). Sonuç olarak, özellikle YBÜ ortamında herhangi bir zamanda saptanan kandidürinin mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (88).

Kandidüriye bağlı kandidemi gelişme riski % 0-10,5 arasında bildirilmiştir. Özellikle üriner sistemde tıkanıklık olan hastalarda kandidüriye bağlı kandidemi riski artmaktadır (53). Kandidemi ve kandidüri saptanan 23 YBÜ hastasının değerlendirildiği bir çalışmanın araştırmacıları, hastaların çoğunda kandideminin kaynağının üriner sistem olmadığı sonucuna varmışlardır (89).

Çalışmamızda kandidemi birlikteliğinin %15 olduğu saptanmış ve bu kökenler incelendiğinde tümünün idrardan izole edilenlerle aynı tür olduğu belirlenmiştir. Kan kültüründe izole edilen kandida türlerinin yedisi *C. tropicalis*, altısı *C. albicans* ve ikisi *C. glabrata* olarak saptanmıştır. Çalışmada ayrıca başka odaklarda da kandida varlığı araştırılmış, olguların %22'sinde çoğunluğu solunum örnekleri olmak üzere idrar ve kan dışı farklı bir odaktan kandida izole edilmiştir. Kan ve idrardan izole edilen türlerin aynı olması saptanan kandidemilerde infeksiyon kaynağının üriner sistem olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmada eşlik eden kandidemi varlığının mortaliteyi etkileyen bir faktör olduğu da gösterilmiştir.

Antifungal duyarlılık testleri üzerinde çalışılan güncel bir konudur. MİK düzeylerinin, inkübasyon süresi, derecesi, inokulum miktarı, pH, kullanılan besiyerlerinin özelliği gibi çeşitli test ortam ve koşullarından etkilendiği görülmektedir. Özellikle azollerde kısmi inhibisyon nedeniyle MİK düzeyinin değerlendirilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır (90, 91, 92).

Günümüzde makrodilüsyon ve onun modifiye edilmiş şekli olan mikrodilüsyon yöntemleri ile yapılan antifungal duyarlılık testleri referans yöntem olarak belirtilmektedir. Bu yöntem altın standart olarak kullanılarak diğer yöntemlerin etkinliği değerlendirilebilir. Ancak bu yöntemlerin rutin uygulanabilirliği teknik olarak zor ve zaman alıcıdır. Standart yöntemlerin ortaya çıkışı, hem bu yöntemlerin klinik yanıtı yansıtabilme oranı ile ilgili çalışmaların yoğunlaşmasına, hem de rutin laboratuvarlarda kullanılacak daha pratik alternatif yöntemlerin (disk difüzyon, E test) araştırılmasına olanak sağlamıştır. MİK değerlerinin belirlenmesinde kullanılan E-test yöntemi, kolay uygulanması, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması ve uygulama için özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmaması, 24 saatte sonuç verebilmesi ve rutin çalışmaya uygun olması nedeniyle ilgi çekmektedir (18, 19, 20).

Pfaller ve arkadaşlarının (93) yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada amfoterisin B, flukonazol, flusitozin, itrakonazol için E-test ve makrodilüsyon yöntemlerinin uyumu %86-100 olarak belirlenmiştir. Birçok çalışmada benzer olarak *Candida* türlerinin antifungal ilaçlara duyarlılığının

saptanmasında E-test ve referans yöntemleri karşılaştırılmış ve her iki testin iyi bir uyum gösterdiği saptanmıştır (94, 95).

Çalışmamızda izole ettiğimiz ve tiplendirdiğimiz kandida kökenlerinin, antifungal duyarlılıkları antifungal tedavide sık olarak kullanılan amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol için E-test yöntemi ile çalışıldı. MİK değer aralıkları CLSI'da belirlenen duyarlılık ve dirençlilik sınırları dikkate alınarak belirlenmiş, kaspofungin için belirlenen bir değer olmadığı için üretici firmanın önerileri ve literatür çalışmaları dikkate alınarak duyarlılık ve dirençlilik sınırları saptanmıştır. Ayrıca çalışılan antifungal ajanlarla saptanan MİK aralıkları, suşların %50'sinin ve %90'ının inhibe oldukları MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ve direnç durumları araştırılmıştır.

Epsinel-Ingroff ve arkadaşlarının (96) 30 maya izolatu ile yaptıkları bir çalışmada amfoterisin B için MİK aralıkları 1-2 µg/ml arasında, flukonazol için MİK aralıkları ise 0.25-≥64 µg/ml olarak saptanmıştır.

Pfaller ve arkadaşları (97) 597 maya izolatu ile yaptıkları çalışmada, amfoterisin B için MİK aralığının 0.03-4 µg/ml arasında değiştiğini bildirmişlerdir. İzolatların 36'sında (%6) amfoterisin B direnci saptamış, yine aynı çalışmada flukonazol için *C. albicans*'da MİK aralığının 0.12-256 µg/ml, non-*albicans* türlerinde ise 0.03-128 µg/ml olduğunu ve izolatların %2'sinde flukonazole direnç bulunduğunu bildirmişlerdir.

Nawrot ve arkadaşları (98) hematolojik hastalığı bulunan çocuk ve erişkin hastalardan izole ettikleri kandida kökenlerinin antifungal duyarlılıklarını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmışlar ve çalışılan kökenlerin %99'u Amfoterisin B'ye duyarlı olarak saptanmıştır. Flukonazol için; *C.albicans'ta* 109 suş duyarlı, dört suş orta derecede duyarlı, beş suş dirençli, *C.glabrata'da* 9 suş doza bağımlı duyarlı, 4 suş dirençli, *C. krusei'de* ise 10 suş dirençli bulunmuştur.

Ülkemizden Arıkan ve arkadaşlarının (99) yaptığı bir çalışmada 63 maya kökeni incelenmiş, amfoterisin B için MİK aralıkları *C. albicans'ta* 0,06-2 µg/ml, flukonazol için MİK aralığını 0,02-≥ 64 µg/ml arasında saptamışlardır.



Keçeli ve arkadaşlarının (90) yaptığı bir çalışmada 73 kandida kökeni çalışılmış ve en sık rastlanılan etkenin *C.albicans* olduğu belirlenmiştir. Flukonazole 9 kökenin, itrakonazole ise 11 kökenin dirençli olduğu ancak amfoterisin B'ye karşı direnç saptanmadığı belirlenmiştir.

Kaya ve arkadaşlarının (76) çalışmasında 45 kandida çalışılmış ve bunların %86,7'sinin test edilen tüm antifungallere karşı duyarlı olduğu, altısının ise bir veya birden fazla antifungale karşı dirençli olduğu görülmüştür. Antifungallere karşı direnç saptanan 6 suşun hepsinin non-*albicans* türler olduğu saptanmıştır.

Atalay ve arkadaşlarının 61 kandida suşu ile yaptıkları bir çalışmada, amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin için E-test yöntemiyle antifungal duyarlılıkları araştırılmış ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri belirtilmiş. Tüm suşlar amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazole duyarlı bulunmuş, flukonazol için ise dirençli iki *C. krusei* suşu ve doza bağlı duyarlı bir *C. glabrata* suşu saptanmıştır (50).

Ülkemizden başka bir çalışmada 88 kandida kökenin duyarlılık araştırılmış. Flukonazol için 8 kandida suşu doza bağımlı duyarlı (MİK değeri 16-32 µg/ml), 5 kandida suşu ise dirençli (MİK değeri ≥ 64 µg/ml) olarak tespit edilmiştir. Doza bağımlı duyarlı suşların üçü *C. albicans*, üçü *C. tropicalis*, 22'si *C. glabrata* olarak saptanmıştır. Dirençli suşların ise biri *C. albicans*, dördü *C. krusei* olarak saptanmıştır (100).

Çalışmamızda, amfoterisin B için MİK değerleri *C. albicans* türlerinde 0.002-0.25 µg/ml arasında değişmekte olup MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri ise 0.094 ve 0.19 µg/ml olarak belirlendi. Tüm non-*albicans* türler için ise MİK aralığı 0.002-0.75 µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.125-0.38 µg/ml olarak bulundu. Tüm çalışılan kandida türleri amfoterisin B için duyarlı bulundu (MİK ≤1 µg/ml).

Çalışmada, flukonazol için MİK değerleri *C. albicans* kökenlerinde 0.032-32 µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise 0.38 ve 3 µg/ml bulunmuştur. Non-*albicans Candida* türlerinin ise MİK değerleri 0.016- ≥ 64 µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.75 ve 16 µg/ml saptanmıştır. *Candida albicans*'ta flukonazol dirençli suş saptanmamış, kökenlerin % 4.3'ü

doza bağılı duyarlı bulunmuştur. Non-*albicans Candida* türlerinde ise kökenlerin %5.6'sı flukonazol dirençli, %20.3'ü ise doza bağılı duyarlıydı.

Chryssathou ve arkadaşları (101) yapmış oldukları çalışmada *Candida albicans* ve non-*albicans Candida* türleri için itrakonazol MİK aralığını 0,008- >32 µg/ml olarak bulmuşlardır. Avcılar ve arkadaşlarının (102) çalışmasında ise 134 *C. glabrata* suşu çalışılmış. Yirmidört saatlik inkübasyon sonunda suşların %20.9'unun itrakonazole duyarlı, %73.1'in doza bağılı duyarlı, %6'sının ise dirençli olduğu saptanırken, 48 saatlik inkübasyon sonunda %0.8'inin itrakonazole duyarlı, %62.7'sinin doza bağılı duyarlı ve %36.5'inin ise dirençli olduğu belirlenmiştir.

Badiee ve arkadaşlarının (103) çalışmalarında toplam 595 kandida kökeninin antifungal duyarlılıkları araştırılmıştır. Kandida suşlarının MİK<sub>90</sub> değeri flukonazol için 64 µg/ml, amfoterisin B için 0.75 µg/ml, itrakonazol için 4µg/ml ve vorikonazol için 2µg/ml olarak saptanmıştır. *C. albicans* için flukonazol ve itrakonazol direnci sırasıyla %10.5 ve %33.7 saptanırken *C. glabrata* için flukonazol direnci %60, itrakonazol direnci %85 olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda, itrakonazol için MİK değerleri *C. albicans* kökenlerinde 0.002-≥32 µg/ml arasında, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri ise 0.064 ve 0.50 µg/ml bulunmuştur. Non-*albicans* türlerin ise MİK aralığı 0.125 - ≥32 µg/ml arasında olup MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.13 ve ≥32 µg/ml saptanmıştır. İtrakonazol direnci değerlendirildiğinde ise *C. albicans* % 17.4 doza bağılı duyarlı, %6.5 dirençli saptandı. Non-*albicans* türler içinse itrakonazol %13 doza bağılı duyarlı, %26 dirençli bulundu.

Pfaller ve arkadaşları (104) 1630 maya izolatu ile yaptıkları çalışmada vorikonazol için MİK aralığını *C. albicans* ve *C. tropicalis*'de 0.004-16 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0.004-0.125 µg/ml, *C. glabrata*'da 0.008-16µg/ml, *C. krusei*'de 0.125-1µg/ml olarak bulmuşlardır. MİK<sub>90</sub> değeri *C. albicans*'da 0.25 µg/ml, *C. tropicalis*'de 0.25 µg/ml, *C. glabrata*'da 4µg/ml, *C. krusei*'de 1 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0.06 µg/ml saptanmıştır.

Swinne ve arkadaşlarının (105) çalışmasında 193 Non-*albicans* kandida incelenmiş, çalışılan suşların %94'ünde vorikonazol için MİK değeri 1µg/ml ve

altında olarak bulunmuştur. Vorikonazol için duyarlılık oranları en yüksek *C. parapsilosis* ve *C. lusitaniae*'da, en düşük ise *C. glabrata*'da olduğu bildirilmiştir.

Rubio ve arkadaşları (106) vorikonazolun kandida suşlarına karşı antifungal etkinliğini mikrodilüsyon yöntemiyle araştırarak MİK aralıklarını *C. albicans* için  $\leq 0.015-0.03$  mg/l, *C. glabrata* için  $0.03-1$  mg/l, *C. tropicalis* için  $\leq 0.015-0.06$  mg/l, *C. krusei* için  $0.12-0.25$  mg/l, *C. parapsilosis* için  $\leq 0.015-0.03$  mg/l olarak tespit etmişlerdir.

Matar ve arkadaşlarının (107) 400 maya izolatu ile yapmış olduğu bir çalışmada vorikonazol için MİK aralığını *C. albicans*'da  $0.008-0.750$  µg/ml, *C. tropicalis*'de  $0.016-1.5$  µg/ml, *C. parapsilosis*'de  $0.008-2$  µg/ml *C. glabrata*'da  $0.047-2$  µg/ml olarak bildirmişlerdir. MİK<sub>90</sub> değerinin *C. albicans*'da  $0.047$  µg/ml *C. tropicalis*'de  $0.19$  µg/ml, *C. glabrata*'da  $0.38$  µg/ml, *C. parapsilosis*'de  $0.094$  µg/ml olduğunu saptamışlardır.

Ülkemizden bir çalışmada, hematolojik maliniteli ve nötropenik hastalardan izole edilen 111 kandida suşunun antifungal duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmış, vorikonazol için bütün kandida suşlarında MİK aralığı  $0.07-2$  µg/ml arasında bulunmuştur (108).

Çalışmaya alınan tüm kandidalar vorikonazole duyarlı bulunmuştur. Vorikonazol için MİK değerleri *C. albicans* için  $0.002 - 0.75$  µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise  $0.006$  ve  $0.25$  µg/ml bulunmuştur. Çalışmaya alınan tüm non-*albicans* kandidaların MİK değerleri  $0.002-1.00$  µg/ml arasında ve MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri  $0.032-0.75$  µg/ml olarak belirlendi.

Pfaller ve arkadaşlarının (109) 726 maya izolatu ile yaptıkları çalışmada kaspofungin için MİK aralığı *C. albicans*'da  $0.03-1$  µg/ml, *C. glabrata*'da  $0.03-1$  µg/ml, *C. tropicalis*'de  $0.06-1$  µg/ml, *C. parapsilosis*'de  $0.25-8$  µg/ml, *C. krusei*'de  $0.5-1$  µg/ml olarak bildirilmiştir. *C. albicans*'da MİK<sub>50</sub>  $0.12$  µg/ml, MİK<sub>90</sub>  $0.25$  µg/ml, *C. glabrata*'da MİK<sub>50</sub>  $0,12$  µg/ml, MİK<sub>90</sub>  $0.25$  µg/ml, *C. tropicalis*'de MİK<sub>50</sub>  $0.25$  µg/ml, MİK<sub>90</sub>  $0.5$  µg/ml, *C. parapsilosis*'de MİK<sub>50</sub>  $1$  µg/ml, MİK<sub>90</sub>  $2$  µg/ml, *C. krusei*'de MİK<sub>50</sub>  $0.5$  µg/ml, MİK<sub>90</sub>  $1$  µg/ml olarak bulunmuştur

Çalışmamızda kaspofungin için MİK değerleri *C. albicans* türünde 0.002 – 0.50 µg/ml arasında iken MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.004 ve 0.25 µg/ml saptandı. Çalışılan tüm non-*albicans* suşların ise kaspofungin için MİK aralıkları 0.002 – 1 µg/ml iken MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değeri 0.064-0.50 µg/ml idi. Çalışmaya alınan tüm izolatlar kaspofungin için sınır MİK değerinden daha düşük saptanması nedeniyle duyarlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, kandidaya bağlı üriner sistem infeksiyonları için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Risk faktörleri olan hastalar kandidaya bağlı üriner infeksiyonlar açısından izlenmeli ve bu risk faktörlerinin düzeltilmesine çalışılmalıdır. *C. albicans* en sık görülen etken olmakla birlikte günümüzde non-*albicans Candida* türlerinde belirlenen artışta dikkat çekicidir. Bu türlerin *C. albicans*'a göre antifungallere daha dirençli olabileceği unutulmamalı ve hastaların izlemi sırasında dikkatli olunmalıdır. Antifungal testler uygulamadaki zorluklar ve maliyet yüksekliği gibi dezavantajlarına karşın rutin laboratuvarlarında çalışılabilirdir. Ayrıca, kandida'ya bağlı üriner sistem infeksiyonlarında izolatların tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması ile uygun tedavi protokollerinin hazırlanması sağlanarak ciddi seyirli hastaların ampirik tedavisinde başarılı sonuçlar alınabilecektir.

## VI. ÖZET

Günümüzde altta yatan hastalıklara ve ağır cerrahi girişimlere bağlı olarak hastanede yatış süresinin uzaması, hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli ve çoğul antibiyotik kullanımlarının artması, bağışıklık baskılayıcı tedaviler, santral venöz kateter, total parenteral beslenme, üriner kateter kullanımlarının artması gibi nedenlere bağlı olarak üriner sistem mantar infeksiyonları önemli bir sorun haline gelmiştir.

Bu çalışmada Ocak 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi alan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. İdrar kültürlerinde üreyen kandida türlerinin antifungal duyarlılıkları E-test yöntemiyle incelendi.

Yaşları 18-88 arasında değişen (ortalama:  $60.21 \pm 17.57$ ) 56'sı kadın ve 44'ü erkek çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların yatışından itibaren kandidüri gelişmesine kadar geçen süre ortalama 23,9 gün bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %65'i yoğun bakım ünitelerinde takip edilirken, %35'i yoğun bakım dışı kliniklerde takip edilmiştir.

Hastalarda saptanan risk faktörleri arasında ilk üç sırayı antibiyotik kullanımı (%99), eşlik eden en az bir kronik hastalık olması (%94) ve üriner kateter bulunması (%90) olarak saptandı. Diğer risk faktörleri ise total parenteral beslenme (%45), santral venöz kateter (%39), mekanik ventilasyon (%38), üriner sistem anomalisi (%34), diyabetes mellitus (%33), malinite (%32), cerrahi (%27), kronik böbrek yetmezliği (%23), hemodiyaliz (%14), immünsupresif tedavi (%12), steroid kullanımı (%10), travma öyküsü (%9) ve nefrostomi (%6) olarak bulundu.

Araştırmaya katılan hastaların %58'i mortalite ile sonuçlandı. Yoğun bakımda yatma, santral venöz kateter, total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, hipotermi, taşikardi, hipotansiyon, genel durumda kötüleşme ve kandidemi birlikteliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0.05$  Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi). Yapılan çok değişkenli istatistiksel analizlerde bağımsız risk faktörü saptanmadı.

Hastaların 46'sında *C. albicans*, 54'ünde ise non-*albicans* kandida türleri üredi. Bu türlerin mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazol direncine her iki grupta da rastlanmamıştır. *C. albicans* kökenlerinde flukonazol direnci saptanmamış, kökenlerin % 4.3'ü doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Non-*albicans* türleri için ise flukonazol kökenlerin %20,3'ünde doza bağlı duyarlı, %5,6'ında dirençliydi. İtrakonazol direnci değerlendirildiğinde ise *C. albicans* kökenlerinin % 17.4'sında doza bağlı duyarlılık, %6.5'inde direnç saptandı. Non-*albicans* türler içinse itrakonazol %13 doza bağlı duyarlı, %26 dirençli bulundu.

Sonuç olarak risk faktörleri bulunan, uzun süre antibiyotik kullanan hastalarda infeksiyon kanıtları oluştuğunda kandida türlerine bağlı infeksiyonlar da düşünölmeli ve buna yönelik tanı ve tedavi uygulamaları başlatılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** üriner sistem infeksiyonu, risk faktörü, kandida, antifungal duyarlılık, E-test

## VII. SUMMARY

In recent years, hospitalization rate is increased due to severe underlying disease and surgical interventions. In hospitals, particularly in intensive care units, because of increase in usage of longer duration and multiple antibiotics, immunosuppressive therapies, central venous catheters and total parenteral nutrition, urinary fungal infections become an important problem.

Patients who were over the age of 18 and hospitalized at Celal Bayar University Medical Faculty Hospital between January 2012 and March 2013 were included into the study. Antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from urine cultures were examined by E-test.

The ages ranging from 18 to 88 (mean:  $60.21 \pm 17.57$ ) and 56 female and 44 male patients constituted the study group. The mean period elapsed from the admission of patients to the development of candiduria was found 23.9 days. Of the patients, 65% were followed in intensive care units, and 35% were in other clinical departments.

The mostly encountered risk factors in patients were detected as use of antibiotics, (99%), at least one underlying chronic disease (94%), and presence of urinary catheter (90%). Other risk factors were, respectively, total parenteral nutrition (45%), central venous catheter (39%), mechanical ventilation (38%), urinary tract abnormalities (34%), diabetes mellitus (33%), malignancy (32%), surgical operation (27%), chronic renal failure (23%), hemodialysis (14%), immunosuppressive therapy (12%), steroid use (10%), head trauma (9%) and nephrostomy (6%).

Clinical outcomes of the participating patients had been followed, and 58% of these patients were resulted with mortality. A significant relationship was found between mortality and hospitalization in intensive care unit, having a central venous catheter, total parenteral nutrition, mechanical ventilation, hypothermia, tachycardia, hypotension, deteriorated general condition, and concomitant candidemia ( $p < 0.05$ , Fisher's exact  $\chi^2$  test). There was no independent risk factors detected in multivariate statistical analysis.

In 46 of the patients *C. albicans*, whereas in 54 patients *non-albicans Candida* species were isolated. There was no statistically significant difference in the rates of mortality. Resistance to amphotericin B, caspofungin and voriconazole was detected in neither groups. There was no resistance determined for *C. albicans* strains to fluconazole and 4.3% of these strains were susceptible depending to dose. 20.3% strains of *non-albicans Candida* species had dose-dependent susceptibilities and 5.6% of them were resistant to fluconazole. When itraconazole resistance was evaluated; 17.4% of *C. albicans* strains had dose-dependent susceptibilities, while 6.5% were resistant. In *non-albicans* strains; 26% were resistant to itraconazole and 13% of them had dose-dependent susceptibilities.

As a result, urinary fungal infections have to be thought when an infection is determined in patients with various risk factors and longer duration of antibiotic use and appropriate diagnosis and treatment interventions should be started.

**Key words:** urinary tract infection, risk factor, *Candida*, antifungal susceptibility, E-test



## VIII. KAYNAKLAR

1. Çerikçioğlu N. Candida türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabında. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2008.s. 2411-25
2. Tümbay E. Candida türleri. Şemsettin Ustaçelebi (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji kitabında. Ankara : Güneş Kitabevi; 1999.s. 1081-86
3. Ener B. Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi. Arman D, Odabaşı Z (editörler). Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi kitabında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009.s.9-16
4. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA (editörler), Yenen OS (çeviri editörü). Lange Tıbbi Mikrobiyoloji kitabında. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2010.s.642-44
5. Aktaş F. Kandidüri ve Üriner Sistem Kandidiyazisi. Hastane İnfeksiyonları. İstanbul: Bilimsel Tıp Yayınevi;2008;2.s.191-197
6. İnal AS. Mantar İnfeksiyonlarının Tanısı. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar kitabında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2012.s.33-60
7. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (editörler), Başustaoğlu AC (çeviri editörü). Tıbbi Mikrobiyoloji kitabında. Ankara: Atlas kitapçılık;2010.s.751-74

8. Gantz NM, Brown RB, Berk SL, Myers JW (editörler), Ünal S, Leblebicioğlu H (çeviri editörü). İnfeksiyon Hastalıklarında Klinik Problemler El Kitabı kitabında. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2012.s.126-129
9. Tabak F. Enfeksiyon Hastalıkları kitabında. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2009.s.349-351
10. Wilson RW, Sande MA (editörler), Dündar İH (çeviri editörü). Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi kitabında. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2004.s.740-741
11. Avcı M. Üriner Kandida Enfeksiyonları. Mantar Sempozyumu 2-Kandida-Bilimsel Programı kitabında. 2011;s.46-53
12. Kartal ED. Fungal Üriner Sistem İnfeksiyonları. Arman D, Odabaşı Z (editörler). Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi kitabında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2009.s.73-83
13. Duma RJ, Edwards JE (editörler), Candida Urinary Tract Infections. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(6).s.422-466
14. Şahin HE, Kandemir Ö, Göksu M, Karaçorlu. Yoğun bakım hastalarından gönderilen idrar örneklerinde kandidüri oranı ve kandidemi. Flora. 2011;16(2):s.77-81
15. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P. Candidemi and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med. 2008;34(2):s.292-299
16. Mandell LG, Bennett JE, Dolin R (editörler). Principles and Practice of Infectious Diseases kitabında. Seventh edition. 2010;s.957-985,3225-3239

17. Alpat SN, Özgüneş İ, Ertem OT. Kandidürisi Olan Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni. 2011;45(2):s.318-324
18. Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, CLSI document M27-A3. 2008;3 ed. Clinical and Laboratory Standards Institute
19. Yücesoy M, Mutlu E, Yuluğ N. Antifungal Duyarlılığının Saptanmasında E-Test Yönteminin Değerlendirilmesi. Ankem. 2001;15(4):s.670-677
20. Metin DY. İdentifikasyon testleri ve antifungal duyarlılık testleri. Mantar Sempozyumu 2-Kandida-Bilimsel Programı kitabında. 2011;s.11-14
21. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Precop G, Schreckenberger P, Woods G (editörler). Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology kitabında. Sixth edition. 2006;s.1216-1233
22. Özcan SK, Mutlu B, DüNDAR D, Willke A. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida spp.* Suşlarının Antifungal İlaçlara Karşı Duyarlılıklarının Belirlenmesinde Buyyon Mikrodilüsyon İle E-Test Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni. 2010;44:s.263-271
23. Alexendar BD, Bryne TC, Smith KL. Comparative evaluation of E-test and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27A2 reference broth microdilution method for testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. J. Clin. Microbiol. 2007;45(3):s.698-706.
24. Kaçmaz B, Sipahi AB, Aksoy A. *Candida* Türlerinin Tanımlanmasında 'Api ID 32C' ve 'Rapid Yeast Plus' Sistemlerinin Karşılaştırılması. Ankem. 2006;20(4):s.214-216

25. Tümbay E. Pratik Tıp Mikolojisi kitabında. İzmir: Bilgehan basımevi;1983:45-55
26. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Mathai D. Emerging microbiological trends in candiduria. Clin. Infect. Dis. 2004;39(11):s.1743-1744.
27. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ. *Candida* colonization in intensive care unit patients urine. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Rio De Janeiro: 2005;100(8):s.925-928
28. Etienne M, Caron F. Management of fungal urinary tract infection. Presse med. 2007;36:s.1899-1906
29. Betts RF, Chapman CW, Penn RL (editörler), Tabak F (çeviri editörü). İnfeksiyon Hastalıklarına Pratik Yaklaşımlar kitabında. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2005.s.571-580
30. Sezer BE, Arman D. Yoğun Bakımda Gelişen Fungal İnfeksiyonlar. Yoğun Bakım. 2010;9(3):s.121-128
31. Alvarez LF, Nolla SJ, Leon C. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care med. 2003;29(7):s.1069-1076
32. Mindy KX, Joyce YC, Ian YJ. Evaluation of Intensive Care Unit-Acquired Urinary Tract Infections in Singapore. Annals Academy of Medicine Singapore. 2010;39:s.460-465.
33. Dizbay M, Baş S, Gürsoy A, Şimşek H. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde 2006-2007 Yıllarında Saptanan İnvazif Araç İlişkili İnfeksiyonlar. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci. 2009;29(1):s.140-145
34. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Hastane Kaynaklı Mantar İnfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Cerrahpaşa Tıp. 2001;32(4):s.259-269

35. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K. Attributable mortality of nosocomial candidemia. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37(9):s.1172-1177
36. Ljunstrom T, Sobel J. Nosocomial Candiduria: A Review. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;32:s.1602-1607
37. Durupınar B, Saniç A, Pekbay A, Günaydın M. Hastane kaynaklı kandidüri. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 1996;30(2):s.171-176
38. Mirdha BR, Sethi S, Banarjee U. Prevalence of fungal species in patients with funguria. *Indian J. Med. Res. Dergisinde.* 1998;107:s.90-93
39. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS. Factors associated with candiduria and related mortality. *J. Infection.* 2007;55(5):450-455
40. Alhussaini MS, El-Tahtawi NF, Moharrem AM. Phenotypic and molecular characterization of *Candida* species in urine samples from renal failure patients. *Science journal of Clinical Medicine.* 2013;2(1):s.14-25
41. Saftar N, Slattery WR, Knasinski V. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40(10):1413-1421
42. Yismaw G, Astrat D, Woldeamanuel Y. Prevalence of candiduria in diabetic patients attending Gondar University Hospital Iran J. *Kidney Dis.* 2013;7(2):s.102-107
43. Kim CO, Kim MH, Shim DK. The Risk Factors in Patients with Candiduria Associated with Candidemia. *Korean J. Med.* 2001;60(50):s.479-484.
44. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J. Urol.* 1999;17(6):s.410-414

45. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD. Prospective multicentre surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin. Infect. Dis. 2000;30(1):s.14-18
46. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey C. Candiduria : a randomized double blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin. Infect. Dis. 2000; 30(1):19-24
47. Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik SD. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. J. Hosp. Infect. 2003; 53(3):183-186
48. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA. Candida Urinary Tract Infections- Epidemiology. Duma RJ, Edwards JE (editörler). Clinical Infectious Diseases. 2011;52(56):s.433-436.
49. Goetz LL, Howard M, Cipher D. Occurrence of candiduria in population of chronically catheterized patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 2010;48:s.51-54
50. Atalay MA, Koç AN, Sav H. İdrar Kültürlerinde İzole Edilen *Candida* Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları. Ankem. 2012;26(Ek1)
51. Kauffman CA. Candiduria. Clinical Infectious Diseases. 2005;41:s.371-376
52. Cox GM, Cornish JK, Bisno AL, Dupont HL. Clinical Updates in Fungal Infections. National Foundation for Infectious Diseases Dergisinde. Principles in the Evaluation and Treatment of Candiduria in Adults. 2001; cilt:3, sayı:2
53. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors associated with candiduria and related mortality. J Infect. 2007; 55:s.450-455
54. Akalın H. Kandidemilerde Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirilmesi. Ankem. 2008;22(2):s.270-274

55. Simson C, Blitz S, Shafran SD. The effect of current on morbidity and mortality in hospitalised adults with funguria. *J.Infect.* 2004;49(3):248-252.
56. Kobayashi CC, Fernandes OF, Mirande KC. Candudüria in Hospital Patients. *Mycopathologia.* 2004;158(1):s.49-52
57. Ellepole ANB, Morrison JC. Labortory Diagnosis of Invasive Candidiasis. *J. Microbiol.* 2005;43:s.65-84
58. İris NE, Ersöz M, Şimşek F, Yıldırım T. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Klimik Dergisinde.* İstanbul: Aves yayıncılık;2008;21.s.61-64
59. Ardıç N, Özyurt M, Erdemoğlu A. Yatan Hastalara Ait Çeşitli Saptanan Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungallere Duyarlılıklarının Belirlenmesi. *Ankem.* 2002;16(4):s.454-456
60. Arısoy A. İdrar Yolları Kandidozları: Tanı Sorunları. *İnfeksiyon Dergisinde.* 2007;21:s.123-125
61. Sellami A, Selami H, Makni F. Candiduria in intensive care unit: Significance and value of yeast numeration in urine. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2006;25(6):584-588
62. Bineli CA, Moretti ML, Assis RS. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidemia. *2006;12(6):538-543*
63. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka J. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44(5):s.46-49
64. Oliver CA, Matteo B, Thierry C. Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

65. Leu H, Huang C. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: A prospective, randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis.* 1995;20(5):s.1152-1157
66. Drew RH, Arthur RR, Perfect JR. Is It Time to Abandon the Use of Amphotericin B Bladder Irrigation? *Clin. Infect. Dis.* 2005;40(10):s.1465-1470
67. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2009;48:s.503-534
68. Avkan-Oğuz V, Yapar N, Avcı M, Pullukcu H. Management of candiduria: an interview schedule. European society of clinical microbiology and infectious diseases congress. Poster number:P1735. Helsinki-Finland,2009.
69. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43:s.29-39
70. Augustin J, Lacson S, Raffalli J, Agüero-Rosenfeld M. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin. Infect. Dis.* 1999;29(3):s.686-687.
71. Uzun Ö. Sistemik Etkili Antifungal Ajanlar. Arman D, Odabaşı Z (Editörler). *Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2009.s.37-51
72. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka J. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44(5):s.46-49
73. Kalkancı A. Antifungal Duyarlılık Testleri. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar kitabında*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2012.s.63-77



74. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community acquired and hospital acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:s.301–5
75. Seifi Z, Azish M, Salehi Z. Candiduria in children and susceptibility patterns of recovered *Candida* species to antifungal drugs in Ahvaz. *Journal of Nephropathology*. 2013;2(2):s.122-128
76. Kaya K, Kaya S, Avunduk H. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 10 Aylık Periyotta Saptanan Kandidüri Etkenlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi*.2004;26(2):s.71-74
77. Mahmoudabadi AZ, Zarrin M, Fard MB. Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated From Candiduria. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2013;6(1):s.24-28
78. Burkhary ZA. Candiduria: A Review of Clinical Significance and Management. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant*. 2008;19(3):s.350-360
79. Guler S, Ural O, Findik D, Arslan U. Risk factors for nosocomial candiduria. *Saudi Med. J*. 2006;27(11):s.1706-1710
80. Georgiadou SP, Tarrand J, Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Candiduria in hematologic malignancy patients without a urinary catheter: nothing more than a frailty marker? *Mycoses*. 2013;56(3):s.311-314
81. Jain M, Dogra V, Mishra B. Candiduria in catheterized intensive care unit patients: emerging microbiological trends. *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2011;54(3):s.552-555
82. Achkar MJ, Fries BC. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(2):s.253-273
83. Harris AD, Castro J, Sheppard DC. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):s.926-928

84. Bouza E, San Juan R, Munoz P. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics, and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on nosocomial infection. Clin. Microbiol. Infect. 2001; 7:s.532-42
85. Manisha J, Vinita D, Bibhabati M. Candiduria in catheterized intensive care unit. Emerging microbiological trends. 2011;54(3):s.525-555
86. Bochiccio GV, Joshi M, Shih D, Bochiccio K. Re-classification of urinary tract infections in critically ill trauma patients: a time-dependent analysis. Surg. Infect. 2003; 4:s.379-85
87. Bougnoux ME. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management, and outcome. Intensive Care Med. 2008;34:s.292-9
88. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. Diag Microbiol Infect Dis. 2006; 55:s.293-301
89. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. Clin. Microbiol. Infect. 2006;12:s.538-43
90. Keçeli S, Budak F, Tamer GS. *Candida* türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin incelenmesi. İnfeksiyon. 2003;17(3):s.321-324
91. Baumgartner C, Freydiere A, Gille Y. Direct identification and recognition of yeasts species from clinical material by using Albicans ID and CHROMagar *Candida* plates. J Clin Microbiol. 2003;34:s.454-6

92. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anestesiologica*. 2010;96(11):s.950-956
93. Pfaller MA, Messer SA, Karlsson A, Bolmstrom A. Evaluation of the E-test method for determining fluconazole susceptibilities of 402 clinical yeast isolates by using three different agar media. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(9): s. 2586-89
94. Sewell DL, Pfaller MA, Barry AL. Comparison of broth macrodilution, broth microdilution and E-test antifungal susceptibility tests for fluconazole. *J Clin Microbiol*. 1994; 32 (9):s. 2099-2102
95. Colombo A, Barchiesi F, Mc Gough DA, Rinaldi MG. Comparison of E-test and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method for azole antifungal susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(3):s. 535-40
96. Espinel-Ingroff AE, Kerkering TM, Goldson OR. Comparison Study of Broth Macrodilution and Microdilution Antifungal Susceptibility Tests. *J Clin Microbiol*. 1991; 82: s.723-30
97. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. *Clin Infect Dis*. 1997; 24:s. 776-84
98. Nawrot U, Nowicka J, Juszcak K, Gusin B. Susceptibility to antifungal agents of *Candida* species isolated from pediatric and adult patients with haematological diseases. *Mycoses*. 2005; 48(6): s. 385-390.
99. Arıkan S, Haşçelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen maya türleri. *İnfeksiyon*. 1998; 121:s. 97-102
100. Kalkancı A, Güzel Ö, Şenol E, Kuştimur S. In vitro activities of vorikonazole, amphotericin B and flukonazole against *Candida* strains

isolated from neutropenic patients with haematologic malignancies. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2003, Glasgow, UK. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003; 9:s. 365

101. Chryssanthou E, Estrella MC. Comparison of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-Test with the NCCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species. *J Clin Microbiol*. 2002;11: s.3841-4
102. Avcılar H, Sancak A, Arıkan A. Klinik örneklerden izole edilen *C. glabrata* suşlarının Amfoterisin B, flukonazol ve itraconazole in vitro duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyoloji bülteni*. 2007;41:s.235-44.
103. Badiie P, Alborzi A. Susceptibility of clinical *Candida* species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: A five year study. *Iran J Microbiol*. 2011;3(4):s. 183-188
104. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: Analysis and proposal interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(3): s. 819-26
105. Swinne D, Watelle M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against non *Candida albicans* yeast isolates. *Rev Iberoam Micol*. 2005; 22:s. 24-8
106. Rubio MC, de Ocariz IR, Gil J, Benito R, Rezusta A. Potential fungicidal effect of vorico-nazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25: s.264-7.
107. Matar MJ, Ostrosky ZL, Paetznick VL. Correlation between E-Test, disk diffusion, and microdilution methods for antifungal

susceptibility testing of fluconazole and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 5:s. 1647-51

108. Karakoç E, Yazgı H, Aktaş AE. Çeşitli Kandida Türlerinin İki Farklı Triazole Duyarlılıklarının Mikrodilüsyon Yöntemi İle Araştırılması. *The Euroasian Journal of Medicine.* 2007;39:s.173-177
109. Pfaller MA, Messer Sa, Mils K, Bolmström A, Jones RN. Evaluation of E-test method for determining caspofungin (MK-0991) susceptibilities of 726 clinical isolates of *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2001; 11:s. 4387-9