

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

**KANDİDEMİ SAPTANAN HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE İN VİTRO ANTİFUNGAL  
DUYARLILIKLARIN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EKREM KESKİN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**DOÇ. DR. ÖZLEM TÜNGER**

**MANİSA, 2007**

## I.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde sağlık alanının önemli sorunlarından biri olan nozokomiyal infeksiyonlar, mortalite ve morbidite artışına, maliyetin yükselmesine neden olan, modern tıptaki birçok yeni gelişmelere karşın sayıları giderek artan infeksiyon hastalıklarıdır (1). Daha önceleri nozokomiyal infeksiyonlarda sadece gram olumlu ve olumsuz bakteri infeksiyonları ön planda iken, son 25 yılda AİDS, immünsüpresyon, transplantasyon gibi risk faktörleri olan hasta popülasyonunda artışla beraber nozokomiyal fungal infeksiyonlarda da artış meydana gelmiştir (1).

Altta yatan ciddi hastalıklar, cerrahi girişimler, uzun süre antibiyotik kullanımı, immunsuprese tedaviler, santral venöz kateter (SVK) varlığı, total parenteral beslenme (TPN) uygulaması gibi ekzojen veya endojen nedenlere bağlı olarak gelişen fungal infeksiyonlar son on yıldır önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmuştur (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada yeni önem kazanan mikroorganizmaların önem sırasına göre diziliminde fungal infeksiyonlar bakterilerden sonra ikinci sırada yer almakta, tüm nozokomiyal infeksiyonların %7'sini oluşturmaktadır (3).

ABD'de National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS)'e dahil 124 hastanede 1980-1989 yılları arasında 10 yıllık bir periyotta hematogen infeksiyon olarak tanımlanmış 25.000'den fazla hastada yapılan bir çalışmada stafilokoklardan sonra en büyük oranda artış *Candida* türlerinde görülmüştür (4).

Fungemilerin oluşumunda çok sayıda risk faktörü katkıda bulunmaktadır. Antibiyotik kullanımı, lökopeni, lenfopeni, nötropeni, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, alkol ya da ilaç bağımlılığı, immunsistemin baskılanması, kemik iliği transplantasyonu (KİT), malnütrisyon, total parenteral beslenme, hematolojik maligniteler, diabetes mellitus, yoğun cerrahi girişimler, kateter varlığı (SVK, arteriyel kateterler, üriner kateterler), böbrek yetmezliği, endotrakeal tüp varlığı, mekanik ventilasyon, ileri yaş, yenidoğan, yoğun bakımda uzun süre yatmak, kan transfüzyonu, diyare, çevresel faktörler, nazogastrik tüp, H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullanımı en çok rastlanan risk faktörleridir (5).

Non-*albicans* kandida türlerinin neden olduğu fungemilerde bir takım spesifik risk faktörleri mevcuttur. Bu kandida türleri genellikle kanserlilerde, yoğun bakım ve cerrahi bölümlerde yatan hastalarda sık olarak gözlenirken, yenidoğanlar ile HIV pozitif hastalarda en düşük düzeydedir. *Candida parapsilosis*'te yabancı cisimler, hiperalimentasyon, total parenteral beslenme ve prematürite, *Candida krusei* için lösemi, KİT, azollerle profilaksi, yüksek Acute Physiology And Chronic Healty Evoluation II (APACHE II) skorları, *Candida glabrata*'da azol profilaksisi, solid tümörler, organ transplantasyonu, kardiyovasküler hastalıklar, üriner ve vasküler kateterlerin kullanımı belirlenen spesifik risk faktörleridir (6).

Toprak ve hava kaynaklı birçok fırsatçı mantarların sporları çevrede bol miktarda bulunur. Bunların hastane ortamlarındaki havada yüksek yoğunluğa ulaşmaları, kontaminant olmaları ve bazı maya mantarlarının florada bulunmaları tanıda zorluklara neden olmaktadır (7). Laboratuarda çalışan personelin özellikle steril vücut sıvılarındaki her üremeyi dikkate alması, kontaminasyon olarak değerlendirmeden önce iyi bir klinik bilgi edinmesi gerekmektedir (8). Antifungal kullanımında ve infeksiyon kontrol stratejilerindeki farklılıklara bağlı olarak kandida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarında ülkeler ve hastaneler arasında farklılıklar vardır (9). Bu nedenle klinik örneklerde saptanan mantar üremelerinin gerçek etken olup olmadığının belirlenmesi ve antifungal duyarlılığının araştırılması önemlidir.

Hastanemizde nozokomiyal kandidemilerde rol oynayan risk faktörlerinin ve tür düzeyinde tanımlanmış etken kandidaların in vitro antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda, nozokomiyal kandidemiyle ilişkili risk faktörleri olan hastaların izlem ve tedavisinde başarılı sonuçlar alınacaktır.

## II. GENEL BİLGİLER

*Candida*'lara ait ilk bilgiler Hipokrates ve Galen'e kadar uzanmaktadır. Galen ve Pepy 1665'de pamukçuğu tanımlamış, Langanbek 1839 yılında oral lezyonlu hastadan mayayı izole etmiştir. Berg 1841'de aftöz membran materyali ile sağlıklı bebekleri aşılıyarak pamukçuğun etiyojisini saptamıştır. Robin bu mikroorganizmayı 1843'de *Oidum albicans* türü ile ilişkilendirmiştir. Bu tür için tanımlanan 100'den fazla sinonimden ikisi 1890'da Zopf'un kullandığı *Monila albicans* ve 1923'de Berkhout'un kullandığı *Candida albicans*'tır. İkinci Dünya Savaşı sonrasında antibiyotik kullanımının artması ile birlikte daha önce rastlanmayan *Candida* infeksiyonlarının çeşitli klinik formları görülmeye başlanmıştır (10).

*Candida* infeksiyonlarının önlenmesinde organizasyon gerekliliği 1950'li yıllarda farkına varılmış, ancak ilk komiteler 1970'li yıllarda ABD ve İngiltere'de kurulmaya başlanmıştır. Ocak 1970'de CDC (Center for Diseases Control and Prevention) ABD'deki ulusal hastane infeksiyon verilerini prospektif olarak toplamak ve analiz etmek amacıyla NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) sistemini kurmuştur (11).

### 1.MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

*Candidalar* 3-5 µm çapında, yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak (blastosporla) çoğalan, ince duvarlı hücrelerdir. Fungi imperfecti (*Deuteromyces*) sınıfı içerisinde *Cryptococcaceae* ailesinin bir üyesidir. Hem seksüel hem de aseksüel formları bulunur. *Candida* türleri dokuda blastokonidya, pseudohif veya hifler şeklinde bulunurlar. Bu öğelerin birbirine göre bulunma oranları antifungal bileşiklere maruz kalma, oksijen basıncının azalması gibi lokal doku koşullarına ve türün çeşidine göre değişmektedir. Yine test tüpündeki buyyon besiyerinin içeriği, agar besiyerindeki koloni farklılığı ve %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortam bu duruma neden olmaktadır. Mayalar morfolojik karakterlerine göre genus düzeyinde, fizyolojik profillerine göre de tür düzeyinde tanımlanırlar (10).

Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasından tomurcuklanma ile olgunlaşan yapı, ana hücreden koparak yavru hücreyi oluşturur, buna blastokonidyum denir. *Candida* türlerinde oluşan blastokonidyumlar ana hücreden

ayrılmadan peşi sıra uzar. Yavru hücrelerin oluşturduğu bu uzantıya yalancı hif (pseudohif) denir. Gerçek maya hiflerinde hücre duvarları birbirine paraleldir, yalancı hiflerde ise tomurcuklanma bölgesine yakın bir yerde içbükey bir yapı görülür. Bu şekilde oluşan hücrelere artrokonidiyum denir (12).

*Candida*lar fakültatif anaerop mikroorganizmalardır. İkiyüzden fazla *Candida* türü vardır. Fakat bunlardan sadece 10'u insanlar için patojen olarak önemli kabul edilmektedir. Bunlar, *C. albicans*, *Candida guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis* (*C. kefyr*), *Candida lusitanae*, *Candida rugosa* ve *C. glabrata*'dır (13). Birkaç istisna dışında, *Candida* cinsi içindeki mayaların makroskopik ve mikroskopik özellikleri farklılık göstermez. Hepsi, 25°C ya da 37°C'de 2-3 günde Saboraud dekstroz agarda (SDA) 2-3 mm çapında, beyaz veya krem renginde, düzgün yüzeyli veya göbekli ve uzayan inkübasyonla birlikte kıvrımlı hale gelen, mat ya da parlak koloniler oluşturur. Türler arası morfolojik farklılıklar ancak, mısır unlu agar gibi özel besiyerlerinde saptanabilir (14). Seçici olmayan primer izolasyon besiyerleri (SDA, İnhibitör Mold agar, Sabhi Agar) tüm fungus türlerinin üremesine izin verir. Bakteriler ve hızlı üreyen saprofit küflerin üremesini engellemek üzere bu besiyerlerin içine antibiyotik ve sikloheksimid eklenmesiyle seçici besiyerleri oluşturulur. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, ve *C. krusei* gibi bazı *Candida* türlerinin üremesini inhibe eder. Pratik olarak, *C. albicans* germ tüpü testi ve mısır unu-Tween 80 agarda tipik klamidosporelerle oluşturulmasıyla tanınır (15).

### 1.1 Tıbbi Öneme Sahip Bazı Candida Türleri

*Candida albicans*: Maya hif dönüşümünü göstermesi ve bazı hidrolitik enzimleri üretmesi nedeniyle, virülansı en yüksek türdür. *Candida albicans*'ın A ve B serotipleri vardır. Mısır unlu agarda, üç günlük inkübasyon sonunda blastospor, yalancı hif ve klamidospore oluştururlar. Serumda, 37°C'de, iki saat inkübasyon sonunda hücrelerden boğum oluşturmaksızın uzayan çimlenme boruları (germ tüp) ve mısır unlu agarda klamidospore yapımı tür için tanı koydurucudur (15).

*Candida dubliniensis*: Son yıllarda tanımlanmıştır ve *C. albicans* ile filogenetik açıdan yakın akrabadır. Germ tüpü oluşturabilen bu organizmayı *C. albicans*'dan ayıran özellikleri; 42°C'de üreyememesi ya da çok zayıf üremesi ve beta-glukozidaz aktivitesinden yoksun olmasıdır. Ayırımlarında genotiplendirme çalışmasının doğrulayıcı olacağı belirtilmektedir (16).

*Candida glabrata*: *Candida* cinsine alınmasının taksonomik açıdan tartışmalı olduğu belirtilmektedir. Yalancı hif oluşturmaz (17).

*Candida guilliermondii*: Teleomorf formu *Yamadazyma guilliermondii* olarak adlandırılan ve askosporlarıyla çoğalan bir mayadır. Mısır unlu agarda, kökene bağlı olarak yalancı hif oluşumu çok fazla ya da çok seyrek olabilir. Blastosporlar kısa zincirler ya da kümeler halinde gözlenebilir (15).

*Candida pseudotropicalis* (*Candida kefir*): Teleomorf, askosporları ile çoğalan *Kluyveromces marxianus*'dur. SDA'da, 25°C'de, üç gün sonundaki kolonileri, diğer türlerinkine göre daha küçüktür. Mısır unlu agarda, yalancı hif ve yer yer 16 mikrometreye kadar uzamış blastosporlar oluşturur. Blastosporları ırmakta yüzen kütük dizileri şeklindedir (14).

*Candida krusei*: SDA'da düz yüzeyli ve büyük koloniler oluşturur. Bir haftalık inkubasyon sonunda, uzayan blastosporların boyutu 25 mikrometreye ulaşır. Sabouraud buyyonun yüzeyinde 25°C'de üç günlük inkubasyon sonunda kalın bir pellicül (zarımsı katman) oluşturur. Teleomorf, askosporlarıyla çoğalan *Issatchenkia orientalis*'tir. Blastosporlar ağaca benzer bir dizilim gösterir (15).

*Candida norvegensis*: Teleomorf, *Pichia norvegensis* adını alan ve askosporları ile çoğalan bir mayadır (14).

*Candida parapsilosis*: Mısır unlu agarda, üç günlük inkubasyon sonunda uzun, düzenli olarak dallanan ve "çam ormanını" andıran yalancı hifler oluşturur (14).

*Candida tropicalis*: SDA'da 25°C'de iki günlük inkubasyon sonunda ince bir pellicül oluştururlar. Teleomorf, askosporları ile çoğalan *Pichia jadinii*'dir. Blastosporlar oluşturur. Bazen az sayıda klamidospor yapar (14).

*Candida stellatoidea*: Yapısal olarak *C. albicans*'a benzer, sakkarozu fermente etmemesiyle ondan ayrılır. Blastosporlar ve kalın duvarlı klamidosporlar oluşturur (18).

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

*Candida* türleri gerek altta yatan ciddi hastalığı olanlarda, gerekse immünsüprese hastalarda lokal ya da sistemik birçok enfeksiyona neden olabilen ve insidansları giderek artan önemli nozokomiyal patojenlerdir. Son yıllarda *C.albicans* dışı türlerin de etken olabilmesi ve antifungallere karşı dirençli suşların

görölmeye başlaması ile potansiyel rezervuarlar ve bulaşma yolları konusundaki bilgileri genişletmeye yönelik çalışmalar yapılmasına başlanmıştır (19).

*Candida* infeksiyonları endojen ya da ekzogen kaynaklı olabilir. Hematolojik maligniteli ve kemik iliği transplantasyonu geçiren hastalar daha çok tek kişilik izole odalarda buldukları için, bu tür hasta gruplarında genellikle endojen kaynak daha fazla sorumlu tutulmakta çeşitli anatomik bölgelerde kolonize olan suşlarla infeksiyon etkeni olan suşların aynı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. En önemli kolonizasyon bölgesi olarak da gastrointestinal sistem gösterilmektedir. Bu grup hastalarda esas önlem yolu, kolonizasyonu azaltmaya yönelik profilaktik antifungal tedavidir. Ancak profilaktif tedavi sonucu olarak dirençli suşların seleksiyona uğrayabilmesi ve daha sonra sorun oluşturabilmesi unutulmaması gereken önemli bir noktadır (20).

Ekzogen bulaşma ile yayılım yapan türler arasında başta *C. albicans* ve *C. parapsilosis* gelmektedir. *C. glabrata* ve *C. krusei* ise esas olarak endojen infeksiyonlara yol açan türler olarak göze çarpmaktadır (21).

*Candida* türleri normal koşullarda insanların %30-50'sinin gastrointestinal kanal ve kadınların %20-30'unun genital florasında bulunur. *C. albicans* florada en sık bulunan türdür; ağızdan izolasyonların %60-80'ni, genital sistem izolasyonların % 80-90'ını oluşturur. Ancak *C. albicans* çevrede ender olarak bulunur. Buna karşılık, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* gibi diğer patojen türler toprak veya bitkilerden izole edilebilir (22).

Yapılan çalışmalara göre, hastane personelinin ellerinde %33-75 oranında, başta *C. parapsilosis* olmak üzere, çeşitli *Candida* türleri taşınabilmektedir (23). ABD'de mikozların ulusal epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada da yedi cerrahi yoğun bakım birimi ile altı yeni doğan yoğun bakım biriminde hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler arasında *Candida* türlerinin dördüncü sırada bulunduğu, etken olarak *C. albicans* (%48), *C. glabrata* (%24), *C. tropicalis* (%19), *C. parapsilosis* (%7), ve diğer türlerin (%3) soyutlandığı, sağlık çalışanlarının üçte birinin ellerinde *Candida* bulunduğu bildirilmiştir (24).

Üç yıllık bir süre içerisinde 49 hastanede görülen onbinden fazla hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonu olgusunun analizi yapılmış, *Candida* türlerinin etken mikroorganizmalar arasında dördüncü sırada (%7.6) bulunduğunu, ancak bunun mortalite oranı en yüksek (%40) olan patojen olduğunu, en sık karşılaşılan

türlerin *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* olduğunu saptamışlardır (25).

Hastane infeksiyonu etkeni olarak da, tüm sepsislerin %8'inden *Candida* türleri soyutlanmıştır (26).

*C. tropicalis*'in invaziv infeksiyonlarında gastrointestinal kolonizasyonun rolü belirgin olup, hematolojik maligniteli hastalarda kolonizasyondan sonra %80'e varabilen oranlarda invazyon yaptığı gösterilmiştir (27).

*C. glabrata*, giderek artan oranlarda görülen nozokomiyal bir patojendir. Başta hematolojik malignitelere olmak üzere, solid tümörler ve onkoloji dışı hastalarda saptanmaktadır. Ancak başta KİT yapılanlarda olmak üzere, profilaktik olarak uzun süre flukonazol kullananlarda kolonizasyonu artmaktadır. Fungemi olgularının %75'inde önceden flukonazol kullanımı bulunmaktadır. Kolonizasyon solunum yolları, cerrahi yaralar ve genitoüriner yollarda yoğunlaşmaktadır. Düşük virülanslı bir mikroorganizma olduğu için invazyon nadirdir ancak, olduğu takdirde mortalite yüksektir (27, 28).

*C. parapsilosis*, fungemi, septik artrit, endokardit, peritonit gibi önemli infeksiyonlara yol açan, nozokomiyal karakteri en fazla olan, ekzojen yolla bulaşarak epidemilere yol açan bir patojendir. Bu patojenle oluşan infeksiyonların büyük bir kısmında girişimsel bir işlem, hiperalimentasyon ya da yapay bir alet bulunmaktadır (27, 28).

*C. krusei*, özellikle hastanede yatan hematolojik maligniteli hastalarda, KİT alıcılarında görülür. Azollerle profilaksi sonrası gastrointestinal sistem kolonizasyonu artar. Virülansı düşük olsa da mortalitesi yüksektir (27, 29).

*C. lusitanae*; oldukça nadir olarak saptanan, genellikle immüno-compromize hastalarda görülen ve amfoterisin B dirençli olabilen bir türdür. Solunum yolları, genitoüriner yollar başta olmak üzere endojen kaynaklı hastalıklar oluştursa da, küçük epidemiler yaptığını gösteren yayınlar da vardır (27, 28).

*Candida* türlerinin insan florasındaki yerleşim ve dağılımı değişik özellikler gösterir. Deri florasında *C. albicans* pek sık bulunmaz (%2). Daha çok nemli kat yerlerinde olmak üzere *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve daha az sıklıkta *C. tropicalis* ve *C. krusei* rastlanır. Sıkı giyim ve lokal antibiyotik kullanımı *Candida* kolonizasyonunu artırır. *C. albicans*'ın deride bulunabildiği yerler daha çok ağız çevresi, anorektal bölge gibi mukokutanöz birleşme yerleri ve parmak aralarıdır. Sindirim sistemindeki *Candida*'ların sayısı üzerinde diyet, sindirim sistemi bakterileri



florası ve laktik asitin denetleyici etkisi vardır. Sağlıklı bireylerin ağızda %30, jejunum ve ileumda %55, dışkılarında %6 oranında *Candida* türlerine rastlanır. Ağız florasında en çok bulunan tür *C. albicans* (%75) olup bunu *C. tropicalis* (%8), *C. krusei* (%3-6) ve *C. glabrata* (%2-6) izler. Ağız hijyeninin bozulması, diş protezi uygulanması, sigara içilmesi durumlarında ve diyabetik hastalarda sayıları artar. Anorektal ve dışkı florasındaki kandidaların %50'sini *C. albicans*, %20'sini de *C. tropicalis* ve *C. glabrata* oluşturur (29). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması gastrointestinal kolonizasyonu artırır (20). Gebe olmayan kadınların %5-11'inde, gebe olmayan ve vaginal akıntısı olan kadınların %18'inde, oral kontraseptif kullanan kadınların %20-30'unda ve gebe kadınların %30'unda vaginal kandida kolonizasyonu vardır. Başta *C. albicans* olmak üzere sıklık sırasına göre *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izole edilir (26).

### 3. RİSK FAKTÖRLERİ

Kandidemilerin oluşumunda çok sayıda risk faktörü katkıda bulunmaktadır. Genel olarak önceden antibiyotik kullanımı, lökopeni, lenfopeni, nötropeni, kortikosteroid tedavisi, alkol ya da ilaç bağımlılığı, immün sistem baskılanması, KİT, malnütrisyon, total parenteral beslenme, hematolojik maligniteler, diabetes mellitus, cerrahi girişimler, kateterler (SVK, arteriyel kateter, üriner kateter), böbrek yetmezliği, endotrakeal tüp varlığı, trakeostomiler, ileri yaş, prematürite, yoğun bakım ünitesinde yatma, çevresel faktörler en çok rastlanan risk faktörleridir (2, 5, 6, 20, 25, 27).

Kandidemilerin oluşumunda başta yoğun antibiyotik kullanımı (ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, glikopeptidler, aminoglikozidler, kinolonlar, karbapenemler v.b) önemli bir risk faktörüdür (25)

Fransa'da retrospektif olarak olguların tarandığı bir çalışmada akut lösemi, lenfoma, total parenteral beslenme, vankomisin ve imipenem ile tedavinin kandidemi için bağımsız risk faktörü oluşturduğu dışkının *Candida* türleriyle kolonize olmasının da predispoze faktör olduğu belirlenmiştir (29).

Glöckner ve ark. Almanya'da yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada akut böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, total parenteral beslenme, antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, SVK, üriner kateter uygulamasını risk faktörü olarak bulmuşlardır (30).

Nozokomiyal kandidemili hastalarda yapılan eşleştirmeli bir vaka-kontrol çalışmasında, en güçlü risk faktörü olarak hastaya uygulanan antibiyotik sayısı saptanmıştır. Üçten fazla sayıda antibiyotik alanlarda kandidemi riski hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alanlara göre 12.5 kat yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, kandan başka vücut bölgelerinden *Candida* izole edilmesi, hemodiyaliz ve “Hickman” kateteri varlığı diğer anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Arteriyel kateterler, “Swan-Ganz” kateterleri veya “Hickman” dışı uzun kateterlerin kandidemi riskini artırmadığı gözlemlenmiştir (31).

Kandidemi gelişimiyle ilgili, çeşitli kaynaklardan belirtilen risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (2, 5, 6, 25, 27).

- 1) Gastrointestinal kolonizasyonun artması
  - a) Kandidemi öncesi iki hafta içinde antibiyotik kullanımı
  - b) İki den fazla sayıda antibiyotik kullanımı
  - c) Antiasit ve/veya H<sub>2</sub> reseptör blokerleriyle tedavi
- 2) Parenteral hiperalimentasyon: İntravasküler hiperglisemik ortam sağlayarak kandidemi gelişmesini kolaylaştırır.
- 3) Sistemik konak savunmasının bozulması
  - a) Kortikosteroid tedavisi (30 günden uzun süren 20 mg/gün veya yüksek dozda prednizon tedavisi veya önceki 30 gün içinde toplam 700 mg prednizon verilmesi)
  - b) Nötropeni (1000/mm<sup>3</sup> altında nötrofil sayısı)
  - c) Diabetes mellitus
  - d) Böbrek yetmezliği
  - e) Malign hastalıklar
  - f) Sitotoksik kemoterapi (önce ki 30 gün içinde)
  - g) İmmün süpresif tedavi
  - h) Hasarlı mukozal bariyer
- 4) İnvaziv girişimler
  - a) SVK, üriner kateterler, arteriyel kateterler
  - b) Uzun cerrahi girişimler (özellikle abdominal cerrahi)
  - c) Endotrakeal tüp
  - d) Hemodiyaliz
- 5) Hastaya bağlı faktörler
  - a) Yaş (ileri yaş veya prematürite)

- b) Cinsiyet
- 6) Kan ürünü transfüzyonu
  - 7) Yoğun bakım ünitesinde kalmak
  - 8) Azotemi
  - 9) Son üç gün içerisinde antifungal profilaksi uygulanması

Bu risk faktörlerinin bilinmesi, hematojen kandidiyazis gelişme riskinin yüksek olduğu hasta grubunun belirlenmesini sağlar.

#### 4.PATOGENEZ

*Candida* infeksiyonlarında konak savunma faktörlerinin yanı sıra mikroorganizma virülansının da infeksiyon gelişiminde rolü vardır (32).

Konakta kandidalara karşı spesifik ve nonspesifik savunma mekanizmaları vardır. Humoral ve hücresele bağışıklık gelişmekle beraber hücresele bağışıklığın rolü daha büyüktür (33). Nonspesifik savunma mekanizmalarını yerleşik flora, normal hormonal denge, sağlam deri ve mukoza ile nötrofil, monosit ve eozinofillerin fagositik aktiviteleri oluşturur (32).

Normal endojen bağırsak florasının patojen bakterilerle kolonizasyonu engellediği bilinmektedir. Konakta anaerobik bakteriler en önemli savunma hattını oluşturur. Ancak antibiyotik tedavisiyle patojen suşları aşırı çoğalması, direnç gelişimi veya dirençli suşların seçilmesi, sonuçta kolonizasyon direncinin kırılması söz konusudur. İnsanlarda mayalar dahil mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesinde en önemli giriş kapısı gastrointestinal sistemdir. *Candida*'nın intrensek motilitesi olmamasına karşın, sağlıklı kişilerde oral yolla alındıktan bir süre sonra bağırsak lümeninden transloke olabileceği bilinmektedir (34). Farelerde uçucu yağ asitlerinin ve sekonder safra tuzlarının mukus jelde kalın bir bakteri tabakası oluşturarak bağlanma yerleri için maya hücreleriyle yarıştığı ve *Candida albicans*'ın mukozaya tutunması ve yayılmasını azalttığı gösterilmiştir. Kobaylarda splanknik iskemi ve toplam vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasında gelişen yanıklarla fungal translokasyonun arttığı gözlemlenmiştir. Bir kez lamina propriaya ulaştıktan sonra maya hücreleri lenfatiklerde ve kan damarlarında serbest olarak ya da makrofaj içinde saptanabilmektedir (34).

Hematojen kandidiyazisli hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, akut lösemili hastaların hemen hepsinde gastrointestinal sistemde yaygın tutulum ve

submukozal invazyon saptanmıştır. Nötropenik kanser hastalarını kapsayan retrospektif bir çalışmada, birden fazla vücut bölgesi kolonize olan hastaların %32'sinde dissemine kandidiyazis gelişirken, bu oran kolonize olmayan hastalarda %0.5 olarak bulunmuştur (35).

Özellikle konakçı epitel ve endotel hücrelerine adezyon, germ tüp oluşturma ve proteinaz enzimi üretimi major virülans faktörleridir. Ayrıca fosfolipaz enzimi, toksinler, fenotipik değişimi, hücre duvarı ve yüzey değişimi ile hidrofobisite gibi faktörler de virülans ve patogeneizde rol oynar (36).

**4.1 Adezyon ve adezinler;** *Candida*ların mukozal epitel hücrelerine veya endotel hücrelerine bağlanması kandidozun ortaya çıkmasında önemli bir adımdır (36).

1) Konak epitel hücre glikoproteinlerinin, fukoz kısımlarını tanıyan lektin benzeri hücre yüzey proteinleri.

2) Kandidaların yüzey proteinleri epitel ve endotel hücrelerindeki protein veya peptid bağlarını tanırlar. Vajinal epitelin yüzeyinde bulunan fibronektin veya ekstrasellüler matriks, maya reseptörü olarak görev alırlar. Bağlanma oranının hiflerde mayalardan 12 kez, germ tüpte ise 7.7 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir. Maya ve hif formunun hücre duvarlarının kimyasal yapıları benzer olmasına rağmen, transmisyon elektron mikroskopunda germ tüp oluşumunun hücre duvarındaki glukan bağlarının ana hücreden oldukça farklı olduğu gösterilmiştir (36). Protein-protein ilişkisinde fibronektin, fibrinojen, kompleman reseptörleri, integrin benzeri moleküller rol oynamaktadır. Kompleman C3'ün dönüşüm ürünleri olan, C3a ve C3b reseptörleri ile bağlanan proteinler hem maya hemde hiflerde gösterilmiştir. *C. albicans*'ın yüzey proteini olan int 1p'nin, hif şeklinde üremeyi artırdığı ve hayvan modellerinde virülans için esansiyel olduğu belirtilmektedir (37).

3) Mannan; *C. albicans*'ın adezini olup antijen 6 olarak isimlendirilmektedir. Mannanın yapısal farklılıklarına göre *C. albicans*, A ve B olarak iki serotipe ayrılır. İn vitro olarak konak epitel hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir. Normal şartlarda kommensal flora bu bağlanmayı engellemektedir. *Candida* türlerinin virülansı adezyon yeteneğiyle uyumludur. *Candida*'lar içerisinde en yüksek bağlanma sırasıyla *C. albicans*, *C. tropicalis*, ve *C. parapsilosis* ile olur. *C. guilliermondii*, *C. krusei*, ve *C. kefyr*'de bağlanma gösterilememiştir (38).

*C. albicans*'ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan en az üç yüzey adezyon molekülü taşıdığı, aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile keratinize epitele penetre olduğu bilinmektedir (36).

*Candida*lar en fazla yanak epitel hücrelerinde, daha az olarak vaginal epitel hücrelerine ve en az da üriner sistem hücrelerine bağlanmaktadır. Ayrıca deri, endotel, intestinal sistem hücreleri ve HeLa hücrelerine bağlanmaktadır. Büyüklüğü 36-70 µm olan hücreler hedef durumundadır. Adezin üretimi mayanın ürediği ortama bağlıdır. Optimal bağlanma aktivitesi, karbonhidrat bulunan uygun besiyerinde 25°C'de ve pH 6, 2-7'de görülmektedir. Ortamda kalsiyum ve magnezyum iyonlarının bulunması adezyonu artırmaktadır (38).

**Tablo:1 *C. albicans*-insan hücre etkileşimi (39)**

<u>Sistem</u>	<u><i>Candida</i></u>	<u>Hücre</u>
I. <sup>a</sup>	Mannoprotein lektin	Fukoz/NAGA <sup>b</sup> glikozidler
II. <sup>c</sup>	CR2/CR3 <sup>d</sup> benzeri mannoprotein	RGD içeren ligandlar
III. <sup>a</sup>	Mannan faktör 6	Bilinmiyor
IV. <sup>a</sup>	Kitin	Bilinmiyor
V. <sup>e</sup>	Mannoprotein	Mannoz reseptör

<sup>a</sup> Epitel hücreler

<sup>b</sup> N-asetil glukozamin

<sup>c</sup> Endotel hücreler

<sup>d</sup> Kompleman reseptörü

<sup>e</sup> Splenik makrofajlar

**4.2 Germ tüp-hif oluşumu (dimorfizm):** *Candida*larda aktif semptomatik infeksiyon, mikroorganizmaların hif şekilleriyle ilişkilidir (36). Hif şeklinin maya şekiline göre dokuya 50 kez daha fazla yapışması, fagositler tarafından sindirilmesi, plastik yüzeylere yapışmasını sağlayan fibriler yüzey tabakası oluşturması, patogenez ve virülanstaki rolünü kanıtlayan bulgulardır. Tomurcuklu hücrelerden germ tüpe geçişte hücre yüzey bileşiminde birçok değişiklikler meydana gelmekte ve çeşitli adezinler oluşmaktadır (10). Bu konuda yapılan bir çalışmada PGE<sub>2</sub>'nin hif formu oluşumunu artırdığı, buna karşın gama interferon varlığında, PGE<sub>2</sub>'nin etkisinin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Menstruel döngünün

luteal fazında gama interferon üretiminin düştüğü, buna karşın progesteron uyarımı ile PGE<sub>2</sub>'nin arttığı bildirilmiştir. Yine immün supresyonda da PGE<sub>2</sub> düzeyi artarken gama interferon düzeyi azaldığı ve bu değişimler sonucunda germ tüp oluşturarak klinik infeksiyonun meydana geldiği belirtilmiştir (40).

**4.3 Proteinaz enzimi:** 1993'ten beri salgısal asit proteinaz (SAP) olarak isimlendirilmekte olan bu enzim 41, 5 kDa olup; enzimi kodlayan birçok gen mevcuttur. SAP gen ekspresyonu organizmanın mayadan hife geçişi ve fenotipik değişimi ile ilgilidir. *C. albicans* ve *C. tropicalis* dışında diğer türlerin enzimi in vivo salgılamaları belirsizdir. Proteinaz erken evrede ortaya çıkar ve epidermal korneositlerde, mayaların etrafında birikerek kavitasyonların oluşmasıyla epidermal invazyonu kolaylaştırır. *C. albicans* izolatları kuvvetli proteolitikdir. Mukoza savunmasında rol oynayan laktoferrin, laktoperoksidaz, müsin gibi proteinleri parçalar, aynı zamanda Ig A, IgG, Ig M, enzimin normal substratlarıdır. Bu durum mukozada kolonizasyonu sağlar. Sistemik kandidozlu hastaların serumlarında yüksek oranda anti-proteaz antikoru saptanmaktadır (10, 36).

**4.4 Fosfolipaz:** Membran lipitlerinden fosfolipitleri hidrolize eden bu enzim, patojen kandidalarda %35-40 oranında üretilmektedir. *Candida* virülansında esansiyel olduğu belirtilmektedir (10, 36).

**4.5 Toksinler:** Etkinlikleri bakteri toksinleri kadar yüksek olmayan endotoksin benzeri toksinlerin varlığı gösterilmiştir (36).

- 1) Yüksek molekül ağırlıklı toksinler (glikoproteinler ve kandidotoksin) sağlam hücrelerde hücre duvarlarında bulunurlar. Kandidotoksin; sitotoksik, farmakolojik, immunolojik, enzimatik ve infeksiyonu artırıcı etkileriyle çok yönlü aktivite gösterir (10, 36).
- 2) Düşük molekül ağırlıklı toksinler, şok oluşturan ve/veya öldürücü aktivite gösterenler olarak ayrılırlar. Sistemik kandidozlu hastalarda görülen klinik belirtilerin, çoğu zaman gram negatif bakteri sepsislerinden ayırt edilememesi, *Candida* toksinlerinin patogenezdaki rolüne kanıt olabilir. Ancak mayanın konakçı ile kommensal ilişki kurmasından dolayı bakteri toksinleri ile etkinlik açısından yarışamazlar (10, 36).

**4.6 Fenotipik değişim:** Konakçı savunmasına karşı gelişen direncin ve ilaçlara duyarlılığın değişmesine neden olabilen bu fenomen, hücre veya koloni morfolojisinin değişimi ile saptanabilir. *C. albicans* sıklıkla reversibl fenotipik

değişim göstererek kommensal veya oportunistik patojen olarak adepte olabilir. Fenotipik değişimin moleküler mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. WO-1 suşunda beyaz ve opak koloniler arasında değişim 25°C adi besiyerinde ortaya çıkmaktadır. Hücre morfolojisi, lipid ve sterol içeriği, yanaklı epiteline adezyon, asit proteaz sekresyon düzeyleri, antijen ekspresyon ve antifungallere duyarlılık gibi bir takım özellikler bu değişimden etkilenir. Bu değişim yeni hücreye geçebilir, geri dönüşebilir. En az yedi koloni fenotipi arasında,  $10^{-2}$ - $10^{-4}$  sıklıkta oluşur, opak/beyaz renk arasında olur. Beyaz-opak değişimi, opak-beyaz değişiminden daha sık görülmekte olup, düzgün yüzeyli beyaz renkli koloniler ve yuvarlak tomurcuklu hücreler oluşur. *C. albicans* kökenlerinin büyük kısmı beyaz fenotiptedir. Opak fenotipte ise geniş yüzeyli yassı, yüzeyi pürüklü, gri renkli koloniler ve uzun büyük hücreler görülür (10, 36, 38, 39).

Bazı *C. albicans* kökenlerinin fenotipik değişiklik gösterdiği, özgül sentetik besiyerlerinde değişik görünümde koloniler oluşturduğu ve bu değişikliklerin virülans ile ilgili olduğu saptanmıştır. Fenotipik değişikliklerin invaziv infeksiyon yapan kökenlerde, kommensal kökenlere göre daha sık olduğu sonucuna varılmıştır. Fenotipik farklılığı, mayaların epitel hücrelerine tutunmasında (beyaz koloniler %90, opak koloniler %50), nötrofillerin kandidasidal aktivetelerine duyarlılıklarında, hidrofobisitetlerinde ve proteinaz salgılamalarında değişikliğe neden olmaktadır (36).

**4.7 Hücre duvarı, yüzey değişimi ve hidrofobisite:** *Candida*ların hücre duvarı komponentlerinden en önemlisi olan mannoprotein, immunomodülatör etkili molekül olup, antijen olarak konağa sunulur. Germ tüp oluşumu döneminde hücre yüzey hidrofobisitesi etkilenir ve *C. albicans* 'ın plastik yüzeylere ve epitel hücrelerine bağlanma yeteneği ile uyumludur (41).

*C. albicans* suşları yüzey özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar:

1) Besiyerindek yüksek glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak, hücre yüzey kompozisyonunu değiştirebilen suşlardır. Bu durum mayanın çeşitli hücre ve yüzeylere bağlanmasını ve virülansını artırmaktadır. Karbonhidrattan zengin diyetle beslenen kişilerde oral kandidoz gelişmesi bu şekilde açıklanabilir (42).

2) Yüzeyini değiştirme özelliğini tamamen kaybetmiş olan suşlar, bunlar çok düşük patojenik potansiyele sahiptir.

*C. albicans*'ın CR2 ve CR3 gibi kompleman reseptörleri vardır. Makrofajlar ve Natural Killer (NK) hücreleri sitokinler aracılığı ile kandidasal etki gösterirler.

Mukokutanöz kandidoz kontrolünde, hücresel bağışıklığın CD4 hücreleri önemlidir. *C. albicans*'ın adezyonunda CD4/CD8 oranı önemli olup, bu konuda yapılan çalışmalarda, HIV ile infekte olan hastalarda, olmayanlara göre orofaringeal kandidoz daha fazla görüldüğü saptanmıştır (43).

## 5.KLİNİK

Kandidemilerin klinik belirtileri bakteriyel sepsislerde gözlenen belirtilerden farklı değildir. Genel durum bozukluğu, halsizlik, ateş, hipotermi, taşikardi, takipne, mental durum değişikliği, belirgin ödem gibi genel parametreler sepsisin yanı sıra kandidemi olgularının da tanımlanmasında önemli faktörlerdir. Bu genel parametrelere ek olarak inflamatuvar parametreler (lökositoz, lökopeni, plazma C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinde artış), hemodinamik parametreler (hipotansiyon, kardiyak indekste azalma), organ disfonksiyon parametreleri (arteryel hipoksemi, akut oligüri, kreatinin düzeyi artışı, pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni, hiperbilirubinemi) ve doku perfüzyon parametreleri kandidemi tanısında oldukça önem taşımaktadır. Ciltte görülen değişik döküntüler de kandidemiye eşlik edebilmektedir (44).

Kandidemi ya da sepsisin evresine göre klinik bulgular ve belirtiler değişir. Ateş ya da hipotermi, üşüme ve titreme, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları ve bilinç değişikliği en sık görülen klinik belirti ve bulgulardır. Sepsise bağlı hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi ve alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Hiperventilasyon, sepsisin erken belirtisi olabilir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz gözlenmesi, kandidemi ya da sepsisi ilk planda düşündürmelidir. Akciğer komplikasyonları da önemli olup, şiddetli dispne, takipne ve refrakter hipoksemi ile kendini gösteren akut solunum sıkıntısı sendromu gözlenebilir (45).

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması da önemli bir bulgudur. Ensefalopati tablosu oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, laterji, ajitasyon ve bilinçte küntlük şeklinde ortaya çıkabilir (44, 45).

Kandidemilerin ya da sepsisin erken döneminde kardiyak output artar. Periferik damar direnci azalır. Arteryel kan basıncı düşer. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır, perfüzyon genellikle bozulmaz. Bu dönemi



şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi, klinik olarak şok kabul edilmektedir. Hastalarda, hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir, bu dönemde deri sıcaktır. Şokun uzaması ile periferik vazokonstriksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozuklukları belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soluk ve soğuktur. Tedavi edilmeyen veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm gelişebilir. Klinik tablonun başlangıcında adaptif nöroendokrin yanıtta ve anterior pituiter yanıtta aktivite artışı saptanır. İleri dönemlerde ise anterior pituiter sekresyonun pulsatilesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu olayı takiben hedef organların fonksiyonlarında bozulma başlar. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) düzeyleri çok uzun süren kritik hastalarda azalır. Hipofizdeki azalmaları takiben hedef organ fonksiyonlarında ve salgı dinamiklerinde bozulmalar gözlenir. Ağır septik hastalarda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyi artar, ancak ACTH'ye kortizol yanıtı azalır. CRH uyarısına azalmış yanıt görülebilir. Sonuçta hastalarda sürrenal yetmezlik bulguları olarak halsizlik, zayıflık, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, miyalji, artralji, baş dönmesi, tuz alma isteği, baş ağrısı, hafıza bozuklukları, depresyon, taşikardi, saç dökülmesi ve vitiligo gelişebilir. Ayrıca, tiroid fonksiyonları da bozulur. Ağır sepsis olgularında T3 üretimi hızla düşer ve revers T3 artar. Reverse T3'teki artış metabolizma hızını azaltarak kişinin tüm vital fonksiyonlarının sepsise yöneltimesine katkı sağlamış olur. Serum T3 düzeyi düşük, T4 düzeyi de düşük, normal ya da yüksek olabilir. TSH ise sıklıkla normaldir (44, 45, 46).

Sepsis ya da kandidemi gelişen olgularda görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir. Sepsiste hipotansiyonla beraber oligüri gözlenir. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda, glomerülo nefrit ya da interstiyel nefrit sonucu akut ya da subakut böbrek yetmezliği gelişebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık sık görülür. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (46).

Sepsis ve kandidemiler en sık akut dissemine İnvasküler koagülasyon (DİK) nedenidir. Trombositopeni, İnvasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi, purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazende gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, damardan enjeksiyon yerlerinde ve intra arteryel kateter yerlerinde sızıntı, büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok, DİK tablosunu ağırlaştırır (47).

Özellikle kandidemi olgularında eş zamanlı olarak yaygın kandidiyazis ve diğer organ tutulumlarından (endoftalmit, osteomyelit, artrit, osteoartrit, menenjit, pnömoni, piyelonefrit, endokardit, septik tromboflebit, hepatosplenik kandidiyazis vb.) her zaman şüphelenmek ve uygun incelemeleri yapmak gereklidir (44).

## 6.TANI

Kandidemilerin tanımlanması oldukça güçtür. Kandidemi tanısı ancak %15-40 hastada, yeterli tedaviye izin verecek kadar erken konabilir. Kandidemilerin tanımlanmasında en önemli husus etkenin kan kültüründen izole edilmesidir. *Candida*'ların kolaylıkla üreyebileceği besiyerleri tercih edilmeli ve kültürler tekrarlanmalıdır. Eş zamanlı olarak vücudun başka bölgelerinde de *Candida* infeksiyonlarının bulunabileceği düşünülerek mutlaka farklı yerlerden (balgam, pü, kateterler vb.) de örneklerin alınması gereklidir. Antifungal tedaviye başlanmadan önce kültürlerin alınması şarttır, aksi takdirde etkeni üretme olasılığı oldukça azalmaktadır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanılan otomatize kan kültür yöntemlerinin (BACTEC 860) uygulanmasıyla etkenlerin izolasyon oranları artmaktadır. Kan kültürlerinde izole edilen hiçbir fungal etken asla kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. Etken izole edildikten sonra mutlaka antifungal duyarlılık testi yapılmalıdır (48).

Bakteriyel ve fungal etkenlerin birlikte bulunduğu sepsis olgularında özellikle kandida türlerinin izolasyon oranları azalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda özellikle fungal etkenlerin tanımlanmasını artırmak için değişik serolojik testler geliştirilmektedir. Ancak bu testlerin özgüllük ve duyarlılıkları sınırlı olduğundan dikkatle yorumlanmalıdır (49).

Moleküler yöntemlerin kullanıma girmesiyle etkenlerin genetik yapısının tanımlanmasına yönelik çalışmalar da oldukça umut verici görünmektedir (44).

İnvaziv kandida infeksiyonlarının tanımlanması kliniğin değişkenlik göstermesi, laboratuvar tetkiklerin yorumlanmasındaki güçlükler nedeniyle kolaylıkla gerçekleşmemektedir. Tanı; klinik, radyoloji, mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgulara dayanmaktadır. Etkenin kan kültüründe üremesi yanında klinik örneklerde özellikle real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kandida DNA'sının belirlenmesi ve ELİSA ile antijenlerin tanımlanması önemlidir. Galaktomannan, mannan antijeni ya da antimannan antikorlarının gösterilmesi de tanıda yüksek düzeyde etkinlik sağlayabilmektedir. *C. krusei* ve *C. glabrata* dışındaki *Candidalar*ın önemli bir metaboliti olan D-arabinitol konsantrasyonunun serum ya da idrar örneklerinde enzimatik-fluorometrik ya da enzimatik-kolorometrik yöntemlerle ölçülmesi tanıda oldukça önem taşımaktadır. Bazı çalışmalarda kandidemi olgularında serum D-arabinitol –kreatinin oranında artışın önemli düzeylerde bulunması nedeniyle ileri çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir (44).

## 7. TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

Kandidemi olgularının tedavisi çok sayıda değişik, çözümü güç problemleri içermektedir. Kandidemiden şüphelenilen hastaların tedavisi kan kültürleri dahi beklemeden hızlı bir biçimde başlatılmalıdır. İmmün sistemi yeterli hastalarda varsa kateterler derhal çıkarılmalıdır. Yeni bir kateter takma zorunluluğu varsa bu işlem için çıkartılan kateterin bulunduğu yerden kesinlikle farklı bir yer tercih edilmelidir. *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlıdır. Nötropenik olmayan bireylerde tedavi flukonazol 6 mg/kg/gün ile başlanmalıdır. Stabil olmayan, antibiyotiklere rağmen genel durumu giderek bozulan ya da hipotansif hastalarda amfoterisin B 0,7-1 mg/kg/gün tercih edilmelidir. Daha ciddi hastalarda amfoterisin B 50 mg/güne ek olarak flusitozin 100 mg/kg/gün verilmelidir. Nötropenik bireylerde; hasta stabil, etken duyarlı ve profilaktik olarak azol türevleri alınmamışsa flukonazol 400 mg/gün kullanmak en mantıklı seçimdir. Diğer koşullarda tek başına konvansiyonel 0.7-1 mg/kg/gün ya da lipid-formülasyon amfoterisin B 3-6 mg/kg/gün ya da flusitozin 100 mg/kg/gün ile kombinasyonunu kullanmak gereklidir (50).

Kasporfungin, kandidemilerde en az amfoterisin B kadar etkili olmaktadır. Başlangıçta intravenöz 70 mg yükleme dozuna takiben günde 50 mg dozlarla tedavi sürdürülmelidir. Vorikonazol, posakonazol, ravukonazol gibi yeni azol bileşiklerinin ve anidulafungin, mikafungin, aminokandin de yakın bir gelecekte kandidemilerin tedavisinde iyi birer alternatif olabileceği ileri sürülmektedir (51).

Non-*albicans Candida* türlerinin çok sayıda antifungal ajana dirençli olması tedavide problemler yaratmaktadır ve yeni seçeneklerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. *C. tropicalis* başlangıçta duyarlı olduğu amfoterisin B ve flukonazole karşı hızlı bir şekilde direnç gelişimi gözlenmektedir. Tedavide yeni bir ekinokandin türevi olan kasporfungin tercih edilmelidir. *C. glabrata* ve *C. krusei* primer ya da sekonder olarak flukonazole dirençlidir. Bazı *C. krusei* suşlarının dirençli olmasına karşı tedavide yüksek doz amfoterisin B, kasporfungin ya da bu iki antifungal kombinasyonu verilmelidir. *C. lusitanae*'nin bir çok suşu amfoterisin B, 5-flusitozin ve azollere dirençlidir, buna karşı flukonazol direnci düşük olmasından dolayı (%10-25) tedavide ilk seçilecek antifungal ilaç olmalıdır. *C. guilliermondii* fungemilerinde amfoterisin B ile karşılaştırıldığında flukonazol oldukça etkili bir ajan olduğundan ilk tercih edilmesi gereken antifungaldir (52).

Kandidemilerde itrakonazol ile yeterli klinik deneyim yoktur. Parenteral formülasyonun olmayışı, H<sub>2</sub> blokerleri ve antiasitlerle biyoyararlanımın büyük ölçüde azalması, genel durumu kötü veya ciddi infeksiyonu olan hastalarda itrakonazolün kullanımını kısıtlamıştır (44).

Kandidemili hastalarda tedavi, infeksiyonun semptom ve klinik bulgularının düzelmesiyle birlikte son pozitif kan kültürlerinden en az 14-21 gün sonra bitirilmelidir. Durumu stabil olan hastalarda suş duyarlıysa amfoterisin B kesilerek yerine oral flukonazol verilebilir. Tedavi altında kandidemi gelişmesi ya infekte bir kateter varlığını ya da ağır immünsüpresyonu gösterir, bu nedenle farklı bir grupta yer alan bir antifungal uygulanmaya başlanmalı, suşun duyarlılığı belirlenmeli, infekte kateterler çıkartılmalı ve immünsüpresif ajanlar hızla azaltılmalıdır (53).

Kandidemilerden korunmak için üst düzeyde risk taşıyan hastaların; hematolojik maligniteli, allojenik KİT, yüksek-riskli KİT ve yüksek riskli karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmeden önce profilaktik tedavi almaları faydalı oldukça yararlı görünmektedir. Özellikle seçilmiş kritik hastalarda sınırlandırılarak kandidemi riskini azaltmak amacıyla azol profilaksisi uygulamasının oldukça etkili olduğu ve direnç açısından hiçbir risk taşımadığı bildirilmektedir (51).

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) profilaksi uygulanması için iki istatistiksel kriterin sağlanması gerekir. Birincisi, profilaksi ile mümkünse infeksiyon oranında dört-beş kat bir düşüş olmalıdır. İkincisi, böyle bir yaklaşım, infeksiyon oranı %10 veya daha yüksek olan hasta grublarında uygulanmalıdır. YBÜ'ye kabul edilen her hastaya rutin antifungal profilaksi önerilmemektedir (50).

## 8.PROGNOZ

Kandidemi olgularında prognozu belirleyen değişik faktörler mevcuttur. Hastanın altta yatan hastalığı ve boyutu, etkilenen diğer organ ve sistemler, etken mikroorganizma ve duyarlılığı oldukça önem taşımaktadır. Kandidemi olgularında genel mortalite sepsis olgularından yüksek seyretmektedir. Hastanın yaşı, hastanede yattığı süre, altta yatan hastalıklar kandideminin mortalitesi üzerine katkıda bulunmaktadır (52).

Değişik araştırmalarda kandidemiler nedeniyle kaba mortalitenin %60-75 dolayında olduğu, buna karşın atfedilebilir mortalitenin %30-50 civarında olduğu bildirilmektedir. *C. albicans* ile oluşan infeksiyonların mortalitesi non-*albicans Candida* grubu ile farklılıklar göstermektedir. Kandida türüne göre mortalite oranları da değişiklik göstermektedir. *C.krusei* ve *C. glabrata* ile gelişen kandidemilerde prognozun triazol türevlerine duyarlı etkenlerle gelişen kandidemilere göre daha kötü olduğu bildirilmektedir. Buna karşın *C. parapsilosis* ile gelişen kandidemilerde mortalitenin daha düşük oranlarda olduğu ifade edilmektedir. Kandidemiye atfedilen mortalite, ön planda APACHE II skoru, YBÜ'sinde yatış, SVK varlığı, kandideminin süresi ve hızlı ilerleyen fatal altta yatan hastalıklarla ilişkilidir. Özellikle ileri yaş, altta yatan hematolojik maligniteler, nötropeni, akut böbrek yetmezliği ve diğer organ tutulumları prognozu yakından etkilemektedir. HIV pozitif olgularda gelişen kandidemi olgularında yüksek düzeyde etkili antiretroviral tedaviye rağmen kaba mortalite %60 dolayında bildirilmektedir (53).

## 9. ANTİFUNGAL AJANLAR

Antifungal ilaçlar deri, mukoza ve organların lokal veya sistemik infeksiyonlarına karşı etkili bileşiklerdir. Topikal, oral ve parenteral yoldan uygulanabilirler (54).

İlk kez 1903 yılında bir sporotrikoz vakasında, iodidlerin ve 1939'da dermatofitlere karşı griseofulvinin tedavi maksadıyla kullanılmasından sonra, 1950'li yıllara kadar antifungal tedavide pek fazla gelişme olmamıştır. 1950'li yılların sonlarında biyoteknoloji ile elde edilen polyen grubundan amfoterisin B, nistatin ve pimarisin fungal infeksiyonların tedavisinde önemli yenilikler getirmiştir. Amfoterisin B'ye alternatif olan flusitozin 1964 yılında kullanıma girmiş, 1960 yılların sonlarında sentetik yolla elde edilen azollerin ilk grubunu oluşturan imidazol grubu antifungal ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz mikonazol ve oral ketokonazol 1970'li yılların sonlarında, triazoller 1980'lerde kullanıma girmesiyle sistemik antifungal tedavi seçenekleri artmıştır. Günümüzde bu ajanlara ek olarak yeni triazoller, amfoterisin B'nin lipozomal türevleri, ekinokandinler, nikkomisinler, pradimisin ve analogları gibi yeni antifungaller de geliştirilmiştir. Ayrıca, fungal infeksiyonların tedavisinde çeşitli antifungallerin ve immunomodülatör ajanların birlikte kullanımında gündeme gelmiştir. Fungal infeksiyonların tedavisi bakteriyel infeksiyonların tedavisinden daha zordur (52).

Mantar hücrelerinin insan hücreleri gibi ökaryotik olması, tedavinin genellikle aylarca sürebilmesi, hastayı kullanılan antifungal ilacın ciddi yan etkileriyle karşı karşıya bırakabilmekte, bu da tedavideki hastalarda dikkatli bir monitörizasyon ihtiyacını gerektirmektedir (44).

**Tablo 2: Antifungal ajanlar (52)**

<b>Antifungal ajanlar</b>	<b>Etki mekanizması</b>
<b>Poliyen makrolit antibiyotikler</b> 1) Amphoterisin B deoxycholate (ABD) 2) Lipozomal Amfotesin B 3) Amfoterisin B Colloidal Dispersion (ABCD) 4) Amfoterisin B lipid Complex (ABLCL)	Mantar hücre duvarı ergosterolüne bağlanarak hücre duvarı geçirgenliğini artırır. Özellikle hücre içi K <sup>+</sup> kaybı hücre canlılığını yitirmesine neden olur.
<b>Pirimidin sentez inhibitörleri</b> Flusitozin	RNA ve DNA inhibisyonu yaparlar.
<b>Azoller</b> <b>İmidazoller</b> Mikonazol Ketokonazol	Sitokrom P <sub>450</sub> 'nin hem kısmına bağlanıp lanosterolün α-demetilasyonunu inhibe eder.
<b>Azoller</b> <b>Triazoller</b> Itrakonazol Flukonazol Vorikonazol	Sitokrom P <sub>450</sub> 'nin hem kısmına bağlanıp lanosterolün α-demetilasyonunu inhibe eder.
<b>Aliaminler</b> Terbinafin	Squalane epoxidase inhibisyonu ile hücre membran sentezini bozarlar.
<b>Lipopeptid antifungaller</b> Echinocandin Papolacandin Pnemocandin	Hücre duvarında glukon sentezini inhibe eder.
<b>Polyoxinler</b>	Hücre duvarında kitin sentez inhibitörü

**9.1 Amfoterisin B:** Bütün ciddi yan etkilerine, keşfinden bu yana geçen 40 yılı aşkın süreye ve kullanıma giren yeni antifungal ajanlara rağmen amfoterisin B, pek çok fungal infeksiyonun tedavisinde altın standard olma özelliğini korumaktadır (54). Doğada *Streptomyces nodusus* tarafından üretilen bu molekül, polyen antibiyotik yapısındadır. Ökaryotik hücre membranındaki sterollere bağlanarak membran permeabilitesini artırır ve hücre lizisine yol açar. Mantar duvar yapısındaki ergosterole affinitesi memeli hücre membranındaki kolesterolden daha fazladır. Ergosterole olan affinetesi sayesinde antifungal aktivite gösterirken, kolesterole bağlanması ise sistemik yan etkilere yol açmaktadır (52).

Antifungal spektrumu, *Blastomyces dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix* türleri *Candida albicans* ve non-*albicans* türleridir. (*C. lusitaniae* dirençlidir) *Actinomyces* ve *Pseudoallescheria boydii* dirençlidir (52).

Amfoterisin B fizyolojik pH'da çözünmediği için deoksikolat esteri halinde üretilmektedir. Yan etkilerinin bir kısmından da bu bileşim sorumludur. Yan etkilerinin azaltılmasına yönelik olarak kolloid dispersiyon, lipid kompleks formları denenmektedir. Lipozomal amfoterisin B, 3-5 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda verildiğinde bile genellikle iyi tolere edilir. Amfoterisin B deoksilatın yan etkileri tedavinin devamını engellediği takdirde diğer formlar denenebilir. Bu formların, uygun dozda amfoterisin B deoksilata rağmen yanıtızsız olgularda yeni bir tedavi alternatifi oluşturamayacakları unutulmamalıdır (53).

Amfoterisin B'nin oral emilimi yetersizdir, intramusküler enjeksiyonda ağırlı ve emilim yetersiz olduğu için intravenöz yolla uygulanır. Uygulama sonrasında kanda %95'i proteine bağlanmış olarak dolaşır, kısa süre içinde karaciğer ve diğer organlara dağılır, daha sonra yavaş olarak salınır. Metabolizması tam olarak aydınlatılmamıştır, bilinen metaboliti yoktur. Verilen dozun küçük bir kısmı idrar ve safra ile atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hemodiyaliz serum düzeylerini değiştirmez. İnflame pelvra, periton, eklem aralığı, aköz ve vitröz humore serum düzeyinin yaklaşık 2/3'ü oranında geçer. Normal veya inflame meninkslere geçişi yetersizdir (54).

Özellikle ilk dozların uygulaması esnasında, akut reaksiyonlar gelişebilir. Amfoterisin B çözeltisi %5 dekstroz içinde hazırlanır, %0.9 NaCl ile geçimsizdir. İnfüzyona başladıktan yaklaşık 30 dakika sonra titremeye yükselen ateş, takipne



gelişmesi tipiktir. Altta yatan kardiyak ya da pulmoner sorunu olan hastalarda hipoksi ya da hipotansiyon gelişebilir. Bu reaksiyonlar genellikle iyi huyludur ve saatler içinde kendiliğinden düzelirler. Genellikle izleyen dozlar daha iyi tolere edilir. İnfüzyon öncesi parasetamol, antihistaminik ya da steroid uygulanması reaksiyonların şiddetini azaltabilir. Üzerinde durulması gereken bir nokta, gözlenen akut reaksiyonların anafilaktik reaksiyonlar olmadığı, amfoterisin B'ye karşı allerjik reaksiyonların son derece nadir görüldüğü ve akut reaksiyonların tedaviye devam edilmesine engel oluşturmamaları gerektiğidir. Genellikle kabul gören uygulama, bütün dozun birden verilmesi yerine, tam doza basamaklı olarak çıkılmasıdır. Hızlı infüzyon (45 dakikadan daha kısa sürede) uygulandığında, kardiyak aritmilere yol açma olasılığı olduğu unutulmamalıdır. Nadirde olsa konfüzyon, delirium, depresyon, tremor, konvülziyonlar gibi nörolojik sorunlar bildirilmiştir (52).

Amfoterisin B, halen kullanımda olan antimikrobiyal ajanların en toksik olanlarından biridir. Verilen total doza bağımlı olarak, glomerül filtrasyon hızında düşmeye neden olur. İlacın afferent renal arterioller üzerindeki direkt vazokonstriktif etkisinin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Birlikte siklosporin, isofosfamid, aminoglikozidler gibi nefrotoksik ajanların verilmesi ya da hipotansiyon, hipovolemi, renal transplantasyon, önceden var olan böbrek hastalığı da amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisite olasılığını artırmaktadır. Böbrek üzerindeki diğer olumsuz etkileri ise, eritropoietin üretiminde azalma yanında potasyum ve bikarbonat kaybıdır. Potasyum kaybı oral veya intravenöz replasmanla kontrol edilebilir. Bikarbonat kaybı ise asetazolamid alan hastalar dışında genellikle ciddi sorun yaratmaz. Amfoterisin B tedavisi bulantı, kusma, iştahsızlık gibi sorunlara yol açabileceği gibi, periferik venlerin kullanıldığı durumlarda tromboflebitle de sonuçlanabilir. Uzun dönemde normokrom, normositer anemi ve nadiren lökopeni ya da trombositopeni gelişebilir (54).

Amfoterisin B'nin üç tane kullanım onayı almış lipid formülü bulunmaktadır. Lipozomal formu, lipid kompleks ve kolloidal formdur. Amfoterisin B lipid kompleks konvansiyonel amfoterisin B'ye refraktör ya da intoleran invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde, 5 mg/kg dozunda ruhsatlandırılmıştır. Lipozomal amfoterisin B febril nötropenik hastada ampirik tedavide 3 mg/kg/gün, HIV pozitif hastalarda kriptokokal menenjit tedavisinde 6 mg/kg/gün, klasik amfoterisin B'nin kullanılmadığı aspergillozis, kandidiyazis ve kriptokok infeksiyonların tedavisinde 3-5 mg/kg/gün, visseral layşmanyaz tedavisinde 3-4 mg/kg/gün

ruhsatlandırılmıştır. Amfoterisin B'nin kolloidal dispersiyonu ise klasik amfoterisin B'nin kullanılmadığı aspergillozis olgularında 3-4 mg/kg/gün ruhsatlandırılmıştır. Bu formülasyonların klasik amfoterisin B ile aynı etkinliği gösterebilmeleri için, daha yüksek dozda kullanılmaları gerekmektedir (55).

**9.2 Flusitozin:** Suda çözünebilir bir florin analogudur. Pirimidin metabolizmasını bozarak fungal hücrede RNA ve protein sentezini engellemiş olur. Sitozin permeaz aracılığı ile fungal hücreye girer. Sitozin deaminaz ile 5-florourasile dönüşerek RNA ile etkileşir. 5-florourasil metaboliti DNA sentezinde rol oynayan timidilat sentetazı inhibe eder. 250-500 mg kapsülleri bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu iyi olup, %90'ı değişmeden idrarla atılır. Proteinlere bağlanma oranı düşüktür. Beyin omurilik sıvısı konsantrasyonu eş zamanlı kan konsantrasyonunun 5 /4'ü kadardır. Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılabilir (44, 52).

Yarılanma süresi normal renal fonksiyonu olan kişilerde üç-beş saat arasındadır. Renal yetmezlikte yarılanma süresi uzar. *C. krusei* dışındaki *Candida*'lara ve *Cryptococcus neoformans*'a etkilidir. Genellikle *Aspergillus*'lara da etkilidir. Flusitozin monoterapötik olarak kullanıldığında, sıklıkla direnç ortaya çıktığından mutlaka kombine tedavide kullanılmalıdır (52).

**9.3 Azol Antifungal İlaçlar:** İmidazol ve triazoller olmak üzere iki grup altında incelenir. Funguslarda, lanosterolün ergosterole dönüşümünden sorumlu olan Sitokrom P<sub>450</sub>'ye bağlı C-14 $\alpha$ 'ya demetilazı inhibe eder. Triazoller daha yavaş metabolize olmaları nedeniyle daha uzun süre etkileri olurlar. Triazoller insan hücresindeki sterollere daha az etkilidirler, direkt toksik etkileri zayıftır, endokrin yan etkileri yoktur. Triazollerin ilaç etkileşimleri daha az, etki spektrumları daha geniş, doku dağılımları daha iyi, gastrointestinal yan etkileri daha az ve hepatotoksik etkileri de daha zayıftır. Azollerin teratojenik yan etkileri vardır. En önemli sorun azol grubuna direnç gelişimidir. Direnç gelişiminde; C14 $\alpha$ -demetilaz enzimini kodlayan ERG 16 geninde spesifik nokta mutasyonları oluşturarak enzimin yapısını değiştirirler ve ilaç enzimi tanıyamaz ya da gende amplifikasyon ve ekspresyon artmasına yol açarak, aşırı miktarda enzim oluşumuna ve ilacın bu miktardaki enzimi inhibe edememesine sebep olurlar. Çoklu ilaç atım pompaları, ilaçların hücre içi konsantrasyonlarını azaltmaya yönelik çalışır. Majör facilitatör flukonazol atımında rol oynar. Flukonazole dirençli suşlar, çapraz olarak ketakonazol ve itrakonazole de dirençlidir (44, 52, 56).

**9.4 Ketokonazol:** Karaciğerde metabolize edilen, safrayla ve az miktarda da idrarla inaktif formda atılan bir ilaçtır. Serum proteinlerine %90'dan fazla bağlanır. Hemodiyaliz ve peritoneal diyalizle uzaklaştırılmaz. Renal ya da karaciğer bozukluğunda plazma düzeyleri değişmez. Oral biyoyararlanımı kişiler arasında değişiklik gösterir. Ciddi gastrointestinal hastalık ya da graft-versus-host reaksiyonunda kan seviyeleri daha düşük olabilir. Bu nedenle H<sub>2</sub>- reseptör blokerleri ya da gastrik asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Antiasitle birlikte kullanımda iki ilacın arasında bir-iki saat olmalıdır. Rifampin, izoniazid ketakonazolün kan düzeylerini düşürür. Fenitoin ve oral antikoagülanların serum düzeyini artırır. Siklosporinle birlikte kullanımında kan düzeyleri dikkatli takip edilmelidir. Beyin omurilik sıvısına geçişi inflamasyon varlığında bile iyi değildir. Vajinal sekresyonlar, tükrük ve anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunur. Buna karşın inflamasyon eklemlerdeki düzeyi iyidir (52).

Günlük dozu 12 saat arayla 200 mg'dır. Kronik mukokütanöz kandidiyazis, koksidioidomikozis, histoplazmozis, parakoksidioidomikozis ve blastomikozda İmmün kompetan hastalarda etkilidir. Relapsı önlemek ve yanıtı artırmak için 6-12 ay kullanılmalıdır. Tedaviye yanıt alınamadığında doz artımı yan etki artışına neden olmakta, yanıt etkisi olmamaktadır. Meninks inflamasyonunda 400 mg'dan daha yüksek dozda kullanılmalıdır, ancak yanıt düşüktür. Aspergilloziste etkisi yoktur. Mukormikozis etkenleri azol grubuna dirençlidir (44).

En sık yan etki olarak iştahsızlık, bulantı, kusma görülür. Doz artıkcça yan etki sıklığı artar. Gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için besinlerle birlikte alınmalıdır. Doza bağlı olarak serum testosteron uyarımını ve adrenokortikotropik hormon uyarımını azaltır. Yüksek dozlarda Cushing sendromu ve prostat kanserine neden olabilir. Mineralokortikoidlerin artması sonucunda hipertansiyona neden olabilir. Jinekomasti, oligospermi ve menstrüasyon bozukluklarına neden olabilir. Hastaların %4-10'unda allerjik döküntüler ortaya çıkabilir. En önemli toksik yan etkisi hepatit gelişimidir. Son derece nadir bir komplikasyon olup 15000'de bir oranında görülür. Transaminazlarda asemptomatik hafif yükselme %5-15 oranında görülür. Hepatit gelişimi tedavinin ilk üç ayında görülür. İlacın kullanımına son verilmelidir (52).

**9.5 Itrakonazol:** Suda çözünmeyen bir triazol türevidir. Midenin asit ortamında ve oral formu besinlerle birlikte alındığında absorpsiyonu artar. Süspansiyon formu besinlerle alırsa emilimi azalır. AIDS'li hastalarda

absorbsiyon sağlıklı kişilerin yarısı kadardır. KİT yapılmış kişilerde hipoklorhidri, mukozit, graft-versus-host intestinal değişiklikler nedeniyle absorpsiyon azalır. Oral, süspansiyon ve intravenöz formu vardır. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Doku, apse ve bronşiyal sekresyonlarda konsantrasyonu serumdan daha fazladır. Beyin omurilik sıvısına geçişi inflamasyon durumunda da iyi değildir. Oküler düzeyi düşüktür. Tükürük konsantrasyonu yüksek olup, oral kolonizasyonun eradikasyonunda kullanılabilir. Karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri dışkıyla atılır. Renal yetmezlikte plazma konsantrasyonu artmaz. Sirozlu hastalarda yarılanma ömrü uzar (44).

İnvaziv aspergillozis, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, blastomikozis, histoplazmozis, meningeal ve nonmeningeal koksidioidomikozis, parakoksidioidomikozis, sporotrikozis, onikomikozis ve tinea versicolor tedavisinde kullanılabilir. AIDS hastalarında dissemine histoplazmozis relapslarının önlenmesinde kullanılabilir. Nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonların önleminde kullanılabilir. Solüsyon formu oral ve özefageal kandidiyazis tedavisinde 100-200 mg günlük dozda etkilidir (55).

H<sub>2</sub> bloker, proton pompa inhibitörü kullanıldığında kan düzeyleri azalır. İtrakonazol rifampinin kan düzeyini azaltır ve antihistaminiklerin kan düzeyini artırır, bunun sonucunda taşikardi görülür (52).

En sık rastlanan yan etki doz ilişkili bulantı, abdominal rahatsızlıktır. İlaç kesilince düzelir. 400 mg/gün üzerinde alındığında hipokalemi ve ödem meydana gelir. Nadiren allerjik döküntüler meydana gelir. Gebelerde ve süt veren annelerde kontredikedir. Yine sık olmayarak hepatotoksik etki görülebilir (52).

**9.6 Flukonazol:** Bir triazol olan flukonazolün oral, süspansiyon, parenteral formları vardır. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu iyidir. Oral dozun %80'i kanda bulunur. Oral alımda mide asiditesi ve dolayısıyla da antiasit ve H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinden etkilenmez. AIDS'li hastalarda azalmış mide asiditesi diğer azol bileşiklerinin absorpsiyonunu olumsuz yönde etkilerken, flukonazol ile tedavi güvenilir bir şekilde sürdürülebilir. İlacın %60-75 değişmeden idrarla, %8-10'u ise metabolit olarak dışkıyla atılır. Serum proteinlerine %11 oranında bağlanır. Beyin omurilik sıvısında eş zamanlı kan düzeyinin %70'i bulunur. Doku, tükürük, balgam ve diğer vücut sıvılarına geçişi de çok iyidir. Renal fonksiyonları normal olan hastalarda yarılanma ömrü 27-34 saattir. Kreatinin klirensi düştüğünde yarılanma süresi uzar. Kreatinin klirensi 50 ml/dakika olduğunda doz %50, 20 ml/dakika

olduğunda ise %25'e inilmelidir. Hemodiyaliz alan hastalarda her işlem sonrası bir doz verilmelidir. Prematür infantlarda ilk hafta her üç günde bir 6 mg/kg kullanılmalıdır. Sonraki hafta ise her günde bir kullanılmalıdır (44, 52).

Orofarengeal kandidiyaziste 50-100 mg günlük dozda etkilidir. Özefageal kandidiyaziste 100-400 mg günlük dozda, en az üç hafta kullanılmalıdır. Vulvovaginal kandidiyazisin topikal tedavisinde 150 mg tek doz yeterlidir. Dirençli *Candida* infeksiyonları dışında, nötropenik hastalarda amfoterisin B kadar etkilidir. Kandidemi tedavisinde amfoterisin B kadar etkin bulunmuştur. Ancak immünsuprese hastalardaki fulminan kandida infeksiyonlarında seçilecek ilaç amfoterisin B olmalıdır. *C. krusei* ve *C. glabrata*'nın yol açtığı infeksiyonlar da flukonazol direnci önemli bir sorundur. AIDS hastalarında ortaya çıkan kriptokokal menenjit olguları, genel durumu iyi olmak ve nörolojik defisiti olmamak kaydıyla, flukonazol ile tedavi edilebilir. Genellikle, kabul gören yaklaşım, tedaviye amfoterisin B ile başlanması, iki hafta sonunda hasta stabilize olduğu takdirde flukonazol ile devam edilmesi şeklindedir. Bu hastalarda relaplara sık rastlanması, ömür boyu flukonazol ile supresyon tedavisini gündeme getirmiştir. Koksidiyal menenjit tedavisinde flukonazol ilk seçenek haline gelmiştir. Sporotrikozis tedavisinde etkindir, blastomikozis tedavisinde ise ketokonazol kadar etkin bulunmamıştır. Aspergillozis, mukormikozis, skedosporiyazis ve pseudallescheriasis tedavisinde kullanılmamalıdır (52).

Fentoin, glipizid, glipurid, tolbutamid, warfarin, rifabutin ve siklosporin kan düzeylerinde artışa neden olur. Bu etkileşim en çok 400 mg dozunda kullanıldığında ya da azotemik hastalarda görülür. Rifampin flukonazolün kan düzeyini 1/4 oranında düşürür (52).

Flukonazol genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Nadiren bulantı, kusma, ishal, döküntü, baş ağrısı, saçlarda dökülme, zayıflama %3 oranında görülür. Aspartat aminotransferaz düzeyi hastaların %10'unda artar. Saç dökülmesi geri dönüşümlüdür. Nadiren Steven-Johnson sendromu ve ilk dozlarda anafilaksi görülebilir (44).

**9.7 Vorikonazol:** Flukonazolden türemiş sentetik triazoldür. Sitokrom P<sub>450</sub> sistemini kullanarak ergosterol sentezini inhibe eder. Oral biyoyararlanımı %96'dır. Gastrik pH'ın değişmesi emilimini değiştirmez. Plazma proteinlerine %58 oranında bağlanır. Karaciğerde sitokrom P<sub>450</sub> izoenzimleriyle metabolize edilir, uygulanan dozun %2'den azı idrarla değişmeden atılır. Hafif ya da orta derecede karaciğer

yetmezliği olan hastalarda standard dozun %50'si kullanılmalıdır. Ağır hepatik yetmezlikte kullanımıyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. İki-oniki yaş arasındaki çocuklarda her 12 saatte 4 mg/kg dozunda kullanılmalıdır (44, 52, 57).

Aspergillozis invaziv aspergilloziste randomize karşılaştırmalı çalışmalarda amfoterisin B ile karşılaştırılarak kullanılmıştır. Hastalara vorikonazol (2x6 mg/kg birinci gün, 2x4 mg/kg ikinci gün, yedi gün intravenöz kullanıldıktan sonra, 2x200 mg/kg/gün oral) ya da amfoterisin B deoksikolat (1-1.5 mg/kg/gün) kullanılmıştır. Oniki haftalık tedaviden sonra vorikonazol alan grupta %53, amfoterisin B alan grupta %32 başarı sağlanmıştır. Yaşam süresi vorikonazol grubunda %71, amfoterisin B grubunda %58 olarak belirlenmiştir. Bu alışma sonuçları invaziv aspergillozis tedavisinde vorikonazolün amfoterisin B'den daha üstün olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Hepatosplenik kandidiyazis dahil yaygın kandida infeksiyonlarında vorikonazol ile çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ciddi sistemik *C. krusei* infeksiyonu olan oniki hastanın sekizinde başarılı sonuçlar alınmıştır (52, 57).

İnvaziv fusariyozis ve skedosporiyozis tedavisinde de "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır. zefageal kandidiyaziste vorikonazol 2 x 200 mg/gün, flukonazol 200 mg tek doz kadar etkili bulunmuştur. Febril ntopeninin ampirik antifungal tedavisinde, lipozomal amfotersin B ile karşılaştırılmıştır. Lipozomal amfoterisin B'den daha üstün bulunmamış ve FDA tarafından bu endikasyonda kullanımı kabul edilmemiştir. Ancak bu çalışmada breakthrough infeksiyonlar vorikonazol grubunda amfoterisin B grubuna göre daha az bulunmuştur (58).

Rifampin, karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlarla kullanıldığında klirensi artarak, vorikonazol düzeyleri düşer. Rifampin ile kullanımı ABD'de kontredike olup, Avrupa da doz ayarlaması ile kullanılabilir. Terfenadin, asetamizol, sisaprid, pirozolid ve kinidin klirensinde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda Q-T intervalinde uzama riski artar. Ergot alkaloidlerinin klirensi azalır, ergotizm riski artar. Siklosporin, takrolimus, warfarin, oral kumarin, oral lipid düşürücü statinler, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokerleri, sülfonilüre ve vinka alkaloidleri vorikonazolle birlikte kullanıldığlarında dozları azaltılmalıdır. Fenitoin vorikonazol klirensini artırır, buna karşılık vorikonazol de fenitoin klirensini azaltır. Birlikte kullanıldığlarında vorikonazol dozu yüksek tutulmalı, buna karşılık fenitoin

dozu düşük tutulmalıdır. Vorikonazol omeprazol klirensini azaltır, bu nedenle birlikte kullanımda omeprazol dozu %50 azaltılmalıdır (59).

Yan etki olarak, en sık vorikonazole özel etki, görmede bozulmadır. Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak etki noktasının retina içinde olması muhtemeldir. Bildirilen görme bozuklukları dört farklı gruba ayrılır; görmede değişiklik/genişleme hissi, bulanık görme, renk görmede değişiklik ve fotofobidir. Görme değişikliklerinin büyük kısmı 60 dakika içinde kendiliğinden düzelmiştir. Nadiren ilacın bırakılmasını gerektirir. Ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, üşüme, asteni, sırt ağrısı, göğüste ağrı, yüzde ödem, grip sendromu, hipotansiyon, tromboflebit, bulantı, kusma, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, kolestatik sarılık, trombositopeni, anemi, lökopeni, hipokalemi, hipoglisemi, akciğer ödemi, döküntü, akut böbrek yetmezliği ve hematüri v.b yan etkileri vardır (60).

**9.8 Ekinokandinler:** 1, 3- $\beta$ -D glukon sentezini inhibe ederler. Bu oluşum fungal hücre membranında protein yapısında bir makromoleküldür. Transmembran glukon sentaz tarafından sentezlenir ve hücre duvar bütünlüğünü sağlar. Tam etki mekanizmaları bilinmemekle beraber ekinokandinler, bu kompleksin fonksiyonunu inhibe eder. Bunun sonucunda duvar bütünlüğü, hücre morfolojisi bozulur ve hücrenin ölümüyle sonuçlanır (44, 61).

Günümüzde kullanım lisansı almış tek ekinokandin kaspofungindir. Mikafungin ve anidulafungin klinik araştırma aşamasındadırlar (44).

Fungisidal özellikte olan bu grup, esas olarak diğer antifungallere dirençli olan suşlar dahil olmak üzere *Candida*lara etkilidir. *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'ye etkinlikleri daha az olmakla beraber klinik önem taşımaz. *C. neoformans*'a etkili değildir. *Aspergillus*'lara etkin olmakla beraber çoğalmakta olan hiflere etkisi sınırlıdır. Duyarlılık testleri rutin değildir, çünkü izolatlar arasında farklı sonuçlar alınabilmektedir (62).

Kaspofungin 50 ve 70 mg intravenöz formülasyonları bulunmaktadır. Karaciğer ve böbrek doku düzeyleri serum düzeylerinden daha yüksektir. Buna karşılık kalp ve beyin düzeyleri ise daha düşüktür. Akciğer ve dalak düzeyleri ise serumla benzerlik gösterir. Serum proteinlerine %97 oranında bağlanır. klirens spontan parçalanma, hidroliz ya da N-asetilasyonla olur. Böbrek atılımı olmadığından, renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede hepatik yetmezlikte klirens azalır, bu nedenle günlük doz 35 mg olarak düşülmelidir. İleri derecede karaciğer yetmezliğinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Yaşlılarda

doz ayarlaması gerekmez. Yenidoğanda kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur (44, 63).

Febril nötropenili hastalarda, fungal infeksiyon olduğu düşünülen durumların ampirik tedavisinde kullanılır. Ayrıca invaziv kandidiyazis, özefageal kandidiyazis ve diğer tedavilere tolerans göstermeyen ya da refrakter hastalarda invaziv aspergilloz tedavisinde kullanılır. Nötropeni, immünyetmezlik ve immünsupresif tedavi alanlarda başarı şansı %40 civarındadır (44).

Hepatik sitokrom enzimlerini kullanmaz, bu nedenle ilaç etkileşimi çok azdır. Siklosporinle birlikte kullanımda kaspofungin düzeyi artar, bunun sonucunda karaciğer enzimleri artabilir. Bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanımı önerilmemelidir. Rifampinle birlikte kullanıldığında kaspofungin düzeyi yaklaşık %30 azalır, bu nedenle birlikte kullanımda kaspofungin dozu 70 mg olarak ayarlanmalıdır. Kaspofungin takrolimusla birlikte kullanıldığında takrolimus düzeyi %20 oranında azalır, bu nedenle doz ayarlaması yapılmalıdır (62).

Yan etkileri nadirdir, hepatoksik ve nefrotoksik değildir. Alerjik tipteki yan etkileri en siktir. Uygulama sırasında anafilaksi bildirilmiştir. Nadir yan etkiler ise; ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, karaciğer enzimlerinde yükselme, serum kreatininde artış, anemi, tromboflebit ve döküntüdür (63).

## 10. ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ

Önceleri tek antifungal ajan amfoterisin B olduğundan, antifungal duyarlılık testi gerekli görülmemiştir. Ancak günümüze amfoterisin B dışında yeni antifungal ajanların geliştirilmesi, triazol grubu antifugallerin profilaksi ve tedavide kullanımı artmış ve böylece daha az patojen ama dirençli olan maya türleri, sistemik patojen olarak görülmeye başlanmıştır. *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *H. capsulatum*, *Pseudallescheria boydii* ve *Trichosporon* türlerinde mortaliteyi etkileyebilecek direnç belirlenmesi mantarlar için de bakterilerde olduğu gibi anlamlı sonuç verebilecek duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, immünsüprese hastalarda tedaviye klinik yanıt etken, antifungal ilaç ve konak faktörleri arasındaki dinamik etkileşim yönlendirir. Galgiani ve arkadaşlarının laboratuvarlar arasında duyarlılık sonuçları açısından 50.000 kat farklı sonuçlar rapor edildiğini göstermeleri, mevcut yöntemlerin standardizasyonunun ne denli büyük bir gereksinim olduğunu vurgulamaktadır.



Antifungal duyarlılık testlerinin geliştirilerek standardize edilmesi, antifungal ile mantar etkileşiminin in vitro olarak incelenebilmesi mikolojide önemli bir adım olmuştur. Bu amaçla ABD'de 1982 yılında kurulan CLSI (Clinical Laboratory Standards), eski adıyla (NCCLS-National Committee for Clinical Laboratory Standards) tarafından 1997 yılında geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi (M27-A2 ve M38-A) ile bu yöntemin EUCAST (European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing) tarafından modifiye edilen şekli referans yöntem olarak kullanılmaktadır (64).

Bu referans yöntemin yalnızca *Candida* türleri ve *C. neoformans* için standard edilip, bifazik ya da küf mantarları için uygun olmadığı, ayrıca in vitro sonuçlarla hastanın tedaviye yanıtı arasında kesin bir ilişkinin bulunmadığı mutlaka bilinmesi gerekmektedir (65).

#### **10.1 Antifungal Duyarlılık Testlerinin Yapılması Gereken Durumlar: (66)**

- 1) Etken fungusa karşı etkili olduğu bilinen antifungal ilaç ile tedaviye yanıt alınmadığı durumlar
- 2) Alternatif ilaçların etki potansiyelini öğrenmek için
- 3) Flusitozin ile tedavi yapılıyorsa
- 4) Yeni bulunan ilaçların tedavi gücünü önceden tahmin etmek için
- 5) Ağır immün yetmezliği bulunanlarda sistemik infeksiyon geliştiği zaman
- 6) İn vitro ve in vivo uyumun belirlenmesini amaçlayan durumlarda antifungal duyarlılık testleri yapılmalıdır.

#### **10.2 İdeal Olarak İn Vitro Duyarlılık Testleri Neleri Sağlamalıdır? (66)**

- 1) İki ya da daha fazla ilacın aktivitesinin güvenilir olarak ölçülmesini
- 2) İlaçların in vivo aktiviteleri ile uyum göstermeli ve tedavi sonuçlarını ölçebilmeyi
- 3) Duyarlı mikroorganizma topluluğu içindeki direnç gelişiminin izlenmesini
- 4) Yeni geliştirilen ilaçların tedavi edici güçlerini ölçebilmeyi sağlamalıdır.

#### **10.3 Antifungal Duyarlılık Testlerini Etkileyen Faktörler: (66)**

- 1) pH
- 2) İnokülüm miktarı
- 3) Besiyeri
- 4) İnkübasyon süresi
- 5) Sıcaklık

Basit, tekrarlanabilir ve ucuz bir test sistemi elde etmek, sonuçları etkileyebilecek birçok faktör nedeniyle oldukça zordur (65).

Birçok laboratuarda azoller ve bazen de flusitozin için değişik duyarlılık noktaları kullanılması farklı duyarlılık sonuçlarından bahsedilmesinin en önemli nedenidir. Ancak bu ajanlar genellikle fungostatiktir ve farklı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) end-pointleri olmaması gerekir, dolayısıyla bu farklı sonuçlar uygulama farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Bu yöntemdeki bütün konsantrasyonlarda “iz şeklinde üreme” tespit edilmektedir (44). CLSI yöntemiyle önerilen bir çözüm yolu, bulanıklığın %80 azaltılarak end-point belirlenmesidir. Pfaller ve arkadaşları mikrodilüsyon kuyucuklarının ajitasyonunun veya spektrofotometrik ölçüm yapılmasının daha kesin end-point belirlediğini göstermiştir (67). Vorikonazol, itrakonazol ve posakonazol için fungisidal aktivite bulgularının doğrulanması beklenmektedir. İnokülüm miktarında artışın test edilen ilacın MİK değerinin oldukça yükselttiği ve inokülüm miktarı azaltıldığında, laboratuvarlar arasındaki sonuç farklılıklarının azaldığı bildirilmektedir. CLSI, 530 nm’de 0.5-2.5 x 10<sup>3</sup>/ ml miktarda bir inokülüm önermektedir. Zaman ve sıcaklık da MİK düzeyini etkiler ve bunun derecesi önceden belirlenememektedir. CLSI *Candida* türleri için 48 saat, *Cryptococcus* türleri için 72 saat 35°C’de inkübasyon önermektedir (64).

**10.4 Mayalar İçin Kullanılan Duyarlılık Testleri:** Mantarın germ-tüp, mantarın metaboliti alması, flow sitometri, agar ve buyyon dilüsyon yöntemleri gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Agar yöntemleri kolay ve ucuz olduğundan, cazip görünmekle birlikte sonuçların inokülüm miktarı, sıcaklık, inkübasyon süresi ve iyi erimeyen antifungallerin (ketokonazol, itrakonazol) agar difüz yayılmaması gibi birçok faktörle etkilenmesi sorun yaratmaktadır. Buyyon ile disk diffüzyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir ortak çalışmada laboratuvarlar arasında buyyon ile yapılmış test sonuçları disk diffüzyon yöntemine göre daha uyumlu bulunmuştur. Diğer yandan agar dilüsyon yöntemiyle yapılan flukonazol duyarlılık testi hızlı bir tarama testi olarak CLSI sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Buyyon dilüsyon yöntemi de yaygın olup, CLSI tarafından standardize edilmiştir. Bu yöntem günümüzde sadece *Candida* ve *Cryptococcus* türleri için önerilmektedir. Sonuçlar aynı laboratuvar için ve değişik laboratuvarlar arasında uyumlu sonuçlar sağlamakla birlikte, bu sonuçlar klinik yanıtla uyumlu bulunamayabilir (66).

**10.4.1 Makrodilüsyon yöntemi:** Mayaların duyarlılığı için günümüzde önerilen referans yöntem M27-A’dır. Besiyeri olarak RPMI 1640 kullanılmaktadır. Birçok çalışmada laboratuvarlar arasında sonuçların iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Amfoterisin B'de %90, ketakonazolde %75, flusitozinde %85, flukonazolde %88 uyum vardır. Bununla birlikte, bu yöntem amfoterisin B direncini tespit etmekte yetersizdir. Bu sorun besiyeri olarak antibiyotik buyyonu kullanılmasıyla çözülebilmiştir. Şu anda makrodilüsyon yönteminde 1 ml besiyeri kullanılması önerilirken, mikrodilüsyon yönteminde 0, 2 ml kullanılması oldukça kolay ve hızlı olmasının yanı sıra, tekrarlanabilir sonuçlar vermektedir. CLSI yöntemiyle bazı *Candida* izolatlarının direnç takip değerleri halen sorunludur. Örneğin; bir suş 24 saatteki MİK düzeyi ile duyarlı ( $\geq 1\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bulunurken, 48 saatteki MİK düzeyi ile dirençli ( $\leq 64\mu\text{g}/\text{ml}$ ) rapor edilmektedir. Marr ve arkadaşları besiyerinin pH'sını düşürerek bu sorunu çözmüşlerdir. Mevcut bulgulara göre, bu izolatların duyarlı olduğu düşünülmektedir, ancak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (44).

**10.4.2 Kolorimetrik:** Alamar mavisi mikrobiyal üreme azaldığı zaman maviden kırmızıya dönen bir renk indikatörüdür. Bakteriyel referans yöntemlerle mükemmel korelasyon gösterdiği ve laboratuvarlar arası uyumun iyi olduğu bulunmuştur. Genellikle çalışmalarda CLSI makrodilüsyon yöntemiyle 24 saatte benzer sonuçlar verirken, 48. saat sonuçlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*'da flukonazol duyarlılığının laboratuvarlar arasında farklı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (44).

**10.4.3 E-test:** Bakteriler için çok başarılı sonuçlar veren bu yöntemde, antimikrobiyal ajan belirli ve giderek çoğalan miktarlarda plastik bir şerit üzerine emdirilir, daha sonra ekim yapılmış agar üzerine yerleştirilir. Giderek azalan inhibisyon zonu derecelendirilerek işaretlenmiş şerit üzerinden ilaç konsantrasyonu olarak okunur (44). Colombo ve arkadaşları çalışmalarında CLSI makrodilüsyon yöntemiyle E-testin uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu uyum ketokonazolde %71, flukonazolde %80, itrakonazolde %84 olarak bildirilmiştir. Ancak sonuçlar CLSI yönteminden bir ile iki dilüsyon daha düşük bulunmaktadır ve bu açıdan en az uyum *C. tropicalis* ile görülmektedir (67). Sewell ve ark. benzer bulgular tespit etmiş, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* ile 24. ve 48. saatlerdeki sonuçların CLSI yöntemiyle uyumsuz olduğunu göstermişlerdir. *C. albicans* test sonuçları 24. saatte CLSI ile uyumlu olduğu halde 48. saatte uyumsuz bulunmuştur (68). Van Eldere ve arkadaşları birçok *Candida* suşuyla CLSI yöntemi ve E-test sonuçlarının en az %90 oranında uyum gösterdiğini belirtmektedir. Ancak bu çalışmada plak 22. saatte okunmuştur, halbuki bu dönemde 48. saatle uyumsuz bulunmaktadır (69). Pfaller ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada

amfoterisin B, flukonazol, flusitozin ve itrakonazol için E-test ile CLSI yöntemi uyumunu %86 ile %100 olarak belirlemişlerdir (70). E-testinin en önemli problemi, duyarlılık sınırlarının başta azoller için olmak üzere, kesin belirlenememiş olmasıdır. Van elder ve arkadaşları ise E-testte MİK değerini belirleme güçlüğü nedeniyle okumanın aynı kişi tarafından yapılmasını önermektedir (69). E-test yönteminin, standard makrodilüsyon yöntemi ile uyumunun tüm antifungaller için yüksek belirlenmesi nedeniyle, kandida türlerinin duyarlılığının saptanmasında kullanabileceği sonucuna varılmıştır (67, 68, 69, 70).

### III.GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta Grubu

Bu çalışmaya 2002-2007 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde yatan, bir veya daha fazla kan kültüründe *Candida* üremesi olan hastalar dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, hastanede yatış süresi, yattığı klinik veya yoğun bakım ünitesi, klinik tanısı, eşlik eden hastalık, APACHE II skoru, cerrahi girişim varlığı, antibiyotik kullanım öyküsü gibi klinik özellikleri, uygulanan girişimler (santral venöz kateter, diyaliz, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme), laboratuvar bulguları (anemi, trombositopeni, hipoalbuminemi, kreatinin klirensi), klinik değişkenleri (diyare, ileus, gastrointestinal kanama, mukozit, şok, hipoksi), mikrobiyolojik özellikleri (kandidemi kaynağı, bakteriyemi varlığı, antifungal direnç), tedaviyle ilgili değişkenleri (antifungal profilaksi ve tedavi, kortikosteroid ve immünsüpresif kullanımı, kan transfüzyonu) izlem formlarına kaydedildi.

#### Mikrobiyolojik Tanımlama

Hastalardan alınan kan kültürlerinin incelenmesinde BACTEC 9240 otomatize kan kültür sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Sparks, MD, USA) kullanıldı. Makroskobik ve mikroskobik morfolojileri ile maya olarak tanımlanan koloniler mikoloji laboratuvarında, germ tüp testi, corn meal agarda (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Sparks, MD, USA) spor oluşturma özellikleri ve API 20C AUX (bioMerieux, Fransa) sistemi ile tanımlandı.

#### Duyarlılık testleri

Üreyen kandidaların antifungal duyarlılıkları E-test yöntemi ile araştırıldı. Bu amaçla amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, caspofungin E-test şeritleri (AB Biodisk, Solna, Sweden) kullanıldı. Konsantrasyon aralığı amfoterisin

B, itrakonazol, vorikonazol, caspofungin için 0.002-32 µg/ml, flukonazol için ise 0.016-256 µg/ml olarak kabul edildi.

Besiyeri olarak RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 besiyeri (Sigma, Almanya) kullanıldı. 34.53 gr MOPS (3-[N-morpholino] propansulfonik asid) 1 lt distile suda (0.165M) çözüldü. Bacto agar (Difco Laboratories, USA) 15 gr, 0.165M MOPS 450 ml ilave edilip, eritildi ve 1M NaOH ile pH 7.0'a getirildi. Hacim buffer ile 500 ml'e tamamlandı. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildi. RPMI 1640 10.4 gr, glukoz 18 gr, 0.165M MOPS 450 ml ilave edilip, eritildi ve 1m NaOH ile pH 7.0'a getirildi. Hacim buffer ile 500ml'e tamamlandı. 0.22 µm filtreden geçirilerek sterilize edildi. İki solüsyon karıştırılıp, 90 mm'lik petrilere döküldü.

Test edilecek maya izolatlarının SDA'daki saf kültüründen elde edilen yaklaşık 1 mm çaplı kolonilerden 5-7 tane alınarak, 5 ml steril serum fizyolojik içinde homojen maya süspansiyonu hazırlandı. Bu süspansiyonun bulanıklığı, spektrofotometrik olarak 530 nm'de McFarland 0.5 standardının bulanıklığına ayarlandı. Steril bir eküvyonla maya süspansiyonundan alınıp, besiyeri üzerine yayıldı. Bu besiyerine 10-15 dakika içinde E-test şeritleri, her petride iki tane olacak şekilde, birbirinin tersi yönünde yerleştirildi ve 35°C'de 24-48 saat inkübasyon sonrasında minimum inhibitör konsantrasyon (MİK µg/mL) değerleri değerlendirildi. Oluşan elips şeklindeki inhibisyon zonunun şerit ile kesiştiği noktada belirtilen konsantrasyon, amfoterisin B için MİK değeri (%90-95 inhibisyon) olarak kabul edildi. İtrakonazol, flukonazol, vorikonazol ve caspofungin şeritlerinde amfoterisin B kadar net zonlar oluşmadığı için, %80 inhibisyonun olduğu nokta MİK değeri olarak kabul edildi (64).

### **İstatistiksel analiz**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.0 programında yapıldı. Gruplandırılmış değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare-testi kullanılarak yapıldı. Mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılmasında tek değişkenli (univariate) analiz kullanılarak risk oranları (odds ratio) hesaplandı. Çok değişkenli analiz (multivariate) için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Elde edilen  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Şekil 1:** E-test yönteminde caspofungin MİK değeri 0.25 µg/mL.



**Şekil 2:** E-test yönteminde vorikonazol MİK değeri 0.125 µg/mL.



**Şekil 3:** E-test yönteminde amfoterisin B MİK değeri 0.032 µg/mL.



**Şekil 4:** E-test yönteminde flukonazol MİK değeri 0.5 µg/mL.



#### IV. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca toplam 82 hastanın en az bir kan kültüründe *Candida* üremesi tespit edildi. Kandidemi gelişen hastaların yaş ortalaması  $43.21 \pm 28.11$  (1 ay-82 yıl) idi ve 28'i (%34.1) kadın, 54'ü (%65.9) erkekti. Hastaların ortalama hatanede yatış süresi  $45.7 \pm 28.50$  (7-139 gün) gündü. Olguların %46.3'ü (n=38) mortalite ile sonuçlandı. Çalışmamızda kandidemi saptanan hastaların 36'sı (%43.9) anestezi yoğun bakımda, 31'i (%37.8) dahili bölümlerde, 15'i (%18.3) de cerrahi bölümlerde yatıyordu. Hastanemizde kandidemi gelişen hastaların çoğunluğu 36 (%43.9) hasta ile anestezi yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı. Dahili bölümlerde yatan hastaların büyük çoğunluğunu (n=18) pediatri hastaları oluşturuyordu. Cinsiyet, yaş ve yattığı klinik gibi demografik değişkenler ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 3'de özetlenmiştir. Demografik değişkenler ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında, cinsiyet ve yattığı klinik ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, uç yaşlarda (0-11 ay ve  $\geq 65$  yaş) mortalitenin daha fazla olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 3:** Demografik değişkenlerle mortalite arasındaki ilişki.

Değişkenler		N	Mortalite (%)*	p değeri
Cinsiyet	Erkek	54	27 (50.3)	$p > 0.05$
	Kadın	28	11 (39.3)	$p > 0.05$
Yaş	0-11 ay	16	10 (62.5)	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
	1-18 yaş	4	2 (50)	$p > 0.05$
	19-50 yaş	23	5 (21.7)	$p > 0.05$
	51-64 yaş	12	5 (41.7)	$p > 0.05$
	$\geq 65$ yaş	27	16 (59.3)	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
Yattığı klinik	Anestezi yoğun bakım	36	20 (43.9)	$p > 0.05$
	Dahili klinikler	31	13 (35.4)	$p > 0.05$
	Cerrahi klinikler	15	5 (20.7)	$p > 0.05$

\* Satır yüzdesi

Çalışmaya alınan hastaların tümünde antibiyotik kullanım öyküsü vardı, hiçbiri antifungal profilaksi almıyordu. Hastalarda saptanan risk faktörleri arasında ilk üç sırayı santral kateter varlığı, üriner kateter varlığı ve eşlik eden hastalığın olması oluşturuyordu (Tablo 4). Risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece mekanik ventilatör kullanımı ve üriner kateter varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4:** Çeşitli risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki.

Risk faktörleri	N* (%)	Mortalite (%)**	p değeri
Santral kateter varlığı	68 (82.9)	32 (47.1)	$p>0.05$
Üriner kateter varlığı	61 (74.4)	36 (52.9)	<b><math>p&lt;0.05</math></b>
Eşlik eden hastalık	55 (67)	25 (45.5)	$p>0.05$
Total parenteral beslenme	53 (64.6)	30 (56.6)	$p>0.05$
Operasyon	53 (64.6)	13 (37.1)	$p>0.05$
Kan transfüzyonu	53 (64.6)	20 (37.7)	$p>0.05$
Mekanik ventilatör kullanımı	48 (58.5)	32 (68.1)	<b><math>p&lt;0.05</math></b>
İnvaziv girişim	24 (29.2)	9 (37.5)	$p>0.05$
Streoid kullanımı***	12 (14.6)	8 (66.7)	$p>0.05$
İmmünsüpresif tedavi	9 (10.9)	2 (22.2)	$p>0.05$
Nötropeni****	7 (8.5)	3 (44.7)	$p>0.05$

\* Sütun yüzdesi

\*\* Satır yüzdesi

\*\*\* En az 2 hafta  $\geq 20$  mg/gün veya en az 1 hafta  $\geq 30$  mg/gün kortikosteroid kullanımı

\*\*\*\* Nötrofil sayısı  $< 500/ \text{mm}^3$

APACHE II skoru, sepsis, hipoksi, şok, mukozit, diyare, ileus, gastrointestinal kanama gibi klinik değişkenler ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 5'de gösteriştir. Klinik tablonun ciddiyetini gösteren APACHE II skoru'nun yüksek olması, hipoksi, sepsis ve şok varlığı gibi klinik durumlarda mortalitenin daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5:** Klinik değişkenler ile mortalite arasındaki ilişki.

Klinik değişkenler		N	Mortalite (%)	p değeri
APACHE II skoru	15 ≤	11	2 (18.2)	<b>p&lt;0.05</b>
	16 ≥	24	17 (70.8)	
Sepsis		34	28 (82.4)	<b>p&lt;0.05</b>
Hipoksi		47	35 (74.5)	<b>p&lt;0.05</b>
Şok		23	21 (91.5)	<b>p&lt;0.05</b>
Mukozit		10	4 (40)	p>0.05
Diyare		10	5 (50)	p>0.05
Ileus		9	6 (66.7)	p>0.05
Gastrointestinal kanama		4	2 (50)	p>0.05

Anemi, CRP yüksekliği, hipoalbuminemi, AST / ALT yüksekliği ve kreatinin klirensinin bozuk olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.05) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Laboratuvar değişkenleri ile mortalite arasındaki ilişki.

Laboratuvar değişkenleri	N	Mortalite (%)	p value
Lökositoz	68	34 (50)	p>0.05
Anemi	66	34 (51.5)	<b>p&lt;0.05</b>
Trombositopeni	46	27 (58.7)	p>0.05
CRP	52	29 (55.8)	<b>p&lt;0.05</b>
Sedimentasyon artışı	25	14 (56)	p>0.05
Hipoalbuminemi	54	34 (63)	<b>p&lt;0.05</b>
AST	35	23 (65.7)	<b>p&lt;0.05</b>
ALT	34	22 (64.7)	<b>p&lt;0.05</b>
Kreatinin klirensi bozukluğu	23	19 (82.6)	<b>p&lt;0.05</b>

Kandidemi kaynağı olarak hastaların 44'ünde (%53.6) kateter, 20'sinde (%24.4) üriner sistem, birinde de (%1.2) solunum sistemi odak olarak saptandı, 17 (%20.7) hastada ise odak belirlenemedi. Kan kültürlerinde üreyen *Candida* türleri arasında en sık izole edilen *C. albicans*'tı. Kandida türleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). İdentifiye edilen türler ve mortalite oranları Tablo 7 ve 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 7:** Hastalarda üreyen *Candida* türlerinin dağılımı

<i>Candida</i> türü	Sayı	%
<i>C. albicans</i>	51	62.2
<i>C. parapsilosis</i>	10	12.2
<i>C. glabrata</i>	8	9.8
<i>C. tropicalis</i>	7	8.5
<i>C. krusei</i>	6	7.3

**Tablo 8:** Kandidemili hastalarda üreyen *Candida* ve non-*albicans* dağılımı ve mortalite oranı

<i>Candida</i> türü	N (%)	Mortalite (%)	p değeri
<i>C. albicans</i>	51 (62.2)	20 (39)	$p>0.05$
Non- <i>albicans</i>	31 (37.8)	18 (58)	$p>0.05$

Kandidemi gelişen hastaların, antifungal duyarlılıkları E-test yöntemiyle araştırıldı, MİK değerleri belirlendi. Amfoterisin B için MİK değerleri *C. albicans* türlerinin 11'inde 0.006 µg/ml, 15'inde 0.064 µg/ml, 10'unda 0.125 µg/ml, yedisinde 0.25 µg/ml, dördünde 0.38 µg/ml, üçünde 0.5 µg/ml, birinde 2 µg/ml olarak belirlendi. *C. parapsilosis* türlerinin birinde 0.006 µg/ml, ikisinde 0.064 µg/ml, üçünde 0.125 µg/ml, üçünde 0.25 µg/ml, birinde 0.38 µg/ml idi. *C. glabrata* türlerinin ikisinde 0.064 µg/ml, ikisinde 0.125 µg/ml, ikisinde 0.38 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml, birinde 4 µg/ml olarak saptandı. *C. tropicalis* türlerinin birinde 0.064 µg/ml, ikisinde 0.125 µg/ml, birinde 0.25 µg/ml, üçünde 0.38 µg/ml idi. *C. krusei* türlerinin

birinde 0.006 µg/ml, üçünde 0.064 µg/ml, birinde 0.125 µg/ml, birinde 0.38 µg/ml olarak belirlendi. *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle bulunan amfoterisin B duyarlılıkları Tablo 9’da, MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

**Tablo 9:** *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle amforesin B duyarlılıkları.

<i>Candida</i> türü	Sayı	MİK değerleri (µg/ml)*		
		≤0.125 µg/ml	≤ 1 µg/ml	≥ 2 µg/ml
<i>C. albicans</i>	51	47	3	1
<i>C. parapsilosis</i>	10	6	4	--
<i>C. glabrata</i>	8	4	3	1
<i>C. tropicalis</i>	7	2	5	--
<i>C. krusei</i>	6	5	2	

\*CLSI M27A: ≤ 1 µg/ml: duyarlı, ≥ 2 µg/ml: dirençli

**Tablo 10:** *Candida* türlerinin amfoterisin B için E-test yöntemi ile saptanan MİK aralığı ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri.

<i>Candida</i> türü	Sayı	MİK aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	51	0.006-2 µg/ml	0.064 µg/ml	0.38 µg/ml
Non- <i>albicans</i>	31	0.06-4 µg/ml	0.125 µg/ml	0.5 µg/ml

Flukonazol için MİK değerleri *C. albicans* türlerinin üçünde 0.25 µg/ml, 16’sında 0.5 µg/ml, 20’sinde 1 µg/ml, dokuzunda 2 µg/ml, birinde 16 µg/ml, birinde 64 µg/ml; *C. parapsilosis* türlerini sekizinde 0.5 µg/ml, birinde 1 µg/ml, birinde 2 µg/ml; *C. glabrata* türlerinin birinde 2 µg/ml, birinde 4 µg/ml, birinde 32 µg/ml, beşinde 64 µg/ml; *C. tropicalis* türlerinin birinde 0.5 µg/ml, ikisinde 1 µg/ml, üçünde

2 µg/ml, birinde 4 µg/ml; *C. krusei* türlerinin birinde 16 µg/ml, birinde 32 µg/ml, üçünde 64 µg/ml, birinde 256 µg/ml olarak saptandı. *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle flukonazol MİK değerlerinin yorumu Tablo 11’de, MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** *Candida* türlerinin E-test yöntemi ile flukonazol duyarlılıkları.

<i>Candida</i> türleri	Sayı	MİK değerleri (µg/ml)*		
		≤ 8µg/ml	16-32 µg/ml	≥ 64µg/ml
<i>C. albicans</i>	51	49	1	1
<i>C. parapsilosis</i>	10	10	--	--
<i>C. glabrata</i>	8	3	5	--
<i>C. tropicalis</i>	7	7	--	--
<i>C. krusei</i>	6	2	3	2

\*CLSI M27 A: ≤ 8 µg/ml: duyarlı, 16-32 µg/ml doza bağlı duyarlı, ≥ 64 µg/ml: dirençli

**Tablo 12:** *Candida* türlerinin flukonazol için E-test yöntemi ile saptanan MİK aralığı ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

	Sayı	MİK aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	51	0.25-64 µg/ml	1 µg/ml	2 µg/ml
Non- <i>albicans</i>	31	0.5-256 µg/ml	2 µg/ml	16 µg/ml

İtrakonazol için MİK değerleri *C. albicans* türlerinin üçünde 0.02 µg/ml, altısında 0.064 µg/ml, 25’inde 0.125 µg/ml, 15’inde 0.38 µg/ml, birinde 1 µg/ml, birinde 2 µg/ml; *C. parapsilosis* türlerinin birinde 0.02 µg/ml, dördünde 0.064 µg/ml, birinde 0.38 µg/ml; *C. glabrata* türlerinin birinde 0.38 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml, üçünde 1 µg/ml, üçünde 2 µg/ml; *C. tropicalis* türlerinin birinde 0.125 µg/ml, beşinde 0.38 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml; *C. krusei* türlerinin birinde 0.38 µg/ml,

dördünde 1 µg/ml, birinde 4 µg/ml olarak saptandı. E-test yöntemiyle itrakonazol için belirlenen MİK değerlerinin yorumu Tablo 13’de, MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 14’de sunulmuştur.

**Tablo 13:** *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle itrakonazol duyarlılıkları.

<i>Candida</i> türleri	Sayı	MİK değerleri (µg/ml)*		
		≤ 0.125µg/ml	0.25-0.5 µg/ml	≥ 1 µg/ml
<i>C. albicans</i>	51	34	15	2
<i>C. parapsilosis</i>	10	10	--	--
<i>C. glabrata</i>	8	--	6	2
<i>C. tropicalis</i>	7	1	6	--
<i>C. krusei</i>	6	--	1	5

\*CLSI M27A: ≤ 0.125 µg/ml: duyarlı, 025-0.5 µg/ml doza bağlı duyarlı, ≥ 1 µg/ml: dirençli

**Tablo 14:** *Candida* türlerinin itrakonazol için E-test yöntemi ile saptanan MİK aralığı ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri.

<i>Candida</i> türleri	Sayı	MİK aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	51	0.02-2 µg/ml	0.125 µg/ml	0.38 µg/ml
Non- <i>albicans</i>	31	0.02-4 µg/ml	0.38 µg/ml	1 µg/ml

Vorikonazol için MİK değerleri *C. albicans* türlerinin dördünde 0.012 µg/ml, dördünde 0.016 µg/ml, 16’sında 0.032 µg/ml, dokuzunda 0.064 µg/ml, 14’ünde 0.125 µg/ml, dördünde 0.25 µg/ml; *C. parapsilosis* türlerinin ikisinde 0.012 µg/ml, birinde 0.016 µg/ml, ikisinde 0.032 µg/ml, üçünde 0.064 µg/ml, ikisinde 0.125 µg/ml; *C. glabrata* türlerinin birinde 0.064 µg/ml, dördünde 0.125 µg/ml, ikisinde 0.25 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml; *C. tropicalis* türlerinin birinde 0.012 µg/ml, birinde 0.032 µg/ml, birinde 0.064 µg/ml, dördünde 0.125 µg/ml; *C. krusei* türlerinin birinde 0.032 µg/ml, ikisinde 0.125 µg/ml, ikisinde 0.25 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml olarak

belirlendi. *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle vorikonazol MİK değerleri Tablo 15’de, MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

**Tablo 15:** *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle vorikonazol duyarlılıkları.

<i>Candida</i> türleri	Sayı	MİK değerleri (µg/ml)*						
		0.012	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5
<i>C. albicans</i>	51	4	4	16	9	14	4	--
<i>C. parapsilosis</i>	10	2	1	2	3	2	--	--
<i>C. glabrata</i>	8	--	--	--	1	4	2	1
<i>C. tropicalis</i>	7	1	--	1	1	4	--	--
<i>C. krusei</i>	6	--	--	1	--	2	2	1

\*CLSI M27A ≤ 1 µg/ml: duyarlı, 2 µg/ml doza bağlı duyarlı, ≥ 4 µg/ml: dirençli

**Tablo 16 :** *Candida* türlerinin vorikonazol için E-test yöntemi ile saptanan MİK aralığı ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri.

	Sayı	MİK aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	51	0.012-0.25 µg/ml	0.064 µg/ml	0.125 µg/ml
Non- <i>albicans</i>	31	0.012-0.5 µg/ml	0.125 µg/ml	0.25 µg/ml

Caspofungin MİK değerleri *C. albicans* türlerinin dokuzunda 0.032 µg/ml, sekizinde 0.064 µg/ml, 26’sında 0.125 µg/ml, sekizinde 0.25 µg/ml; *C. parapsilosis* türlerinin üçünde 0.5 µg/ml, yedisinde 1 µg/ml; *C. glabrata* türlerinin birinde 0.032µg/ml, dördünde 0.125 µg/ml, ikisinde 0.25 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml; *C. tropicalis* türlerinin ikisinde 0.064 µg/ml, üçünde 0.125 µg/ml, ikisinde 0.25 µg/ml; *C. krusei* türlerinin ikisinde 0.032 µg/ml, dördünde 0.25 µg/ml, birinde 0.5 µg/ml olarak bulundu. CLSI tarafından caspofungin için direnç ve duyarlılık sınırları henüz belirlenemediği için sonuçlar sadece MİK değerleri olarak verilmiştir. *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle saptana caspofungin MİK değerleri Tablo 17’de, MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 18’de özetlenmiştir.



**Tablo 17:** *Candida* türlerinin E-test yöntemiyle caspofungin duyarlılıkları.

<i>Candida</i> türleri	Sayı	MİK değerleri (µg/ml)					
		0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1
<i>C. albicans</i>	51	9	8	26	8	--	--
<i>C. parapsilosis</i>	10	--	--	--	--	3	7
<i>C. glabrata</i>	8	1	--	4	2	1	--
<i>C. tropicalis</i>	7	--	2	3	2	--	--
<i>C. krusei</i>	6	1	--	--	4	1	--

**Tablo 18:** *Candida* türlerinin caspofungin için E-test yöntemi ile saptanan MİK aralığı ve MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri.

	Sayı	MİK aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	51	0.032-0.25 µg/ml	0.125 µg/ml	0.125 µg/ml
Non- <i>albicans</i>	31	0.012-1 µg/ml	0.125 µg/ml	0.5 µg/ml

## V. TARTIŞMA

Hastanede yatan hastalarda fungal infeksiyonların insidansı son 20 yılda giderek artmaktadır. Bu artış özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daha belirgindir. ABD'de 1984 yılında yapılan ulusal bir araştırmada, hastanede gelişen kan dolaşımına ilişkin infeksiyonlarda *Candida* türleri ikinci sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını kapsayan benzer bir araştırmada koagülaz-negatif stafilocoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokokların ardından dördüncü sıraya yükselmiştir (71).

ABD'de NNIS yaklaşık 180 hastanenin katıldığı çok merkezli bir sistem oluşturarak, 1980-1990 yılları arasında bu hastanelerde gelişen nozokomiyal infeksiyonları araştırmıştır. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*, enterokoklar, koagülaz negatif stafilocokların önde geldiği, en sık karşılaşılan etkenler arasında altıncı sırada *Candida* türlerinin yer aldığı bildirilmiştir. Aynı araştırmada hastane infeksiyonuna sebep olan 27.200 mantar kökeni elde edilmiş, 19.621'inde (%72.1) *Candida* türlerinin etken olduğu, bunların da %76'sını *C. albicans* türlerinin oluşturduğu gözlenmiştir (1).

ABD'de yapılan bir çalışmaya göre, 1980'li yıllarda ölümlerle sonuçlanan infeksiyonlar arasında mantar infeksiyonları onuncu sırada yer alırken, 1997 yılında yedinci sıraya yükselmiştir. NNIS hastanelerinin verilerine göre *Candida*'ya bağlı fungemilerin oranı 1989 yılında 1980 yılına göre büyük eğitim hastanelerinde %487, küçük hastanelerde (<200 yatak) %219 oranında artış göstermiştir. En büyük artış, yanık ve travma hastalarında (16.1/1000), kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde (11.2/1000) ve genel cerrahi hastalarında (7.3/1000) saptanmıştır (72).

Kandidemiler, mantarların neden olduğu infeksiyonlar içinde en sık morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıklardır. Bu yüzden tür düzeyinde tiplendirmenin yapılması ve duyarlılığının araştırılması gerekliliği savunulmaktadır. Günümüzde kandidemilerin en sık etkeni *C. albicans* türü olmakla birlikte, son yıllarda non-*albicans* kandida türlerindeki artış dikkat çekicidir (73).

Edmond ve arkadaşları (25) üç yıllık bir süre içinde 49 hastanede görülen 10.000'den fazla hastane kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonunu incelediklerinde, *Candida* türlerinin etken mikroorganizmalar arasında dördüncü sırada (%7.6) yer aldığını, bunların da mortalite oranı en yüksek (%40) etkenler olduğunu

saptamışlardır. En sık karşılaşılan türler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olarak belirlenmiştir.

Iowa Üniversitesi Hastanesi verilerine göre 1984 yılında kandidemilerin %84'ünde etken *C. albicans* iken, 1991 yılında bu oran %50'ye düşmüştür. Non-*albicans* lehine olan bu değişim özellikle kemikiliği nakli yapılanlarda ve hematolojik maligniteli hastalarda daha belirgin olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada flukonazol profilaksisinin *C. krusei* infeksiyonlarını 27 kat, *C. glabrata* infeksiyonlarını ise beş kat artırdığı belirlenmiştir (74).

Dima ve arkadaşlarının (75) yaptığı 479 olguluk kandidemi çalışmasında *C. albicans*'ı (%42), *C. tropicalis* (%18), *C. parapsilosis* (%17), *C. glabrata* (%11), *C. krusei* (%4) ve diğer türlerin izlediği bildirilmiştir. Hung ve arkadaşlarının (76) yaptığı bir çalışmada oranlar *C. albicans* (%51.7), *C. glabrata* (%16.3), *C. tropicalis* (%15), *C. parapsilosis* (%11), *C. krusei* (%4.3) ve diğerleri %3.6 olarak belirlenmiştir.

Pfaller ve arkadaşları (77) tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmaya göre, Asya ve Pasifik ülkelerinde *C. albicans* halen sıklıkla karşılaşılan türdür (%73.5). Ancak Avrupa ülkeleri, Kanada, Latin Amerika ve ABD'de *C. albicans* görülme oranları %47-57 kadardır. *C. glabrata* Kanada ve ABD'de ikinci sırada karşımıza çıkan bir etken iken, Avrupa'nın bazı ülkeleri ve Latin Amerika'da *C. parapsilosis* ikinci sıraya oturmuştur. *C. glabrata*'nın flukonazole kolaylıkla direnç geliştirebilmesi seleksiyonda önemli gibi görünmektedir. *C. parapsilosis* ise ekzojen geçişte en sık karşılaştığımız tür olup, genellikle yenidoğan üniteleri ve yoğun bakım ünitelerinde, sıklıkla damar içi kateterle ilişkili infeksiyonlara neden olmaktadır.

ABD'de son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada (TRANSNET), kemik iliği ve organ nakli yapılan hastalarda gelişen invaziv kandidoz oranlarına bakılmış ve *C. albicans* oranının kemik iliği nakli olanlarda %22'ye kadar düştüğü, solid organ nakillerinde ise %46 oranında görüldüğü saptanmıştır. Her iki grupta da *C. albicans*'tan sonra ikinci sırada izole edilen tür. *C. glabrata* olarak bulunmuştur (78).

Ener ve arkadaşları (79) 101 *Candida* olgusuyla yaptıkları çalışmada izole edilen *Candida* türleri içinde ilk sırada *C. albicans*'ın yer aldığını, bunu *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'in izlediğini rapor etmişlerdir. Arıkan ve arkadaşları (80) kan kültürlerinden en sık *C. albicans* (%50) soyutladıklarını, bunu

*C. tropicalis* (%33.3) ve eşit oranda *C. krusei*, *C. parapsilosis*'in (%8.3) izlediğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, kandidemi gelişen 82 hastanın 51'inde (%62) *C. albicans* etkendi. *C. albicans*'tan sonra ikinci sırada *C. parapsilosis* (%12) yer alıyordu ve bu olguların önemli bir bölümünü çocuk hastalar oluşturuyordu. Pediatri servisindeki 18 kandidemi vakasının, 10'unda *C. parapsilosis* saptandı. Daha sonra sırasıyla sekiz hastada (%9.8) *C. glabrata*, yedi hastada (%8.5) *C. tropicalis* ve altı hastada (%7.5) *C. krusei* etken olarak tanımlandı.

Hastanelerde antibiyotiklerin en sık kullanıldığı bölümler olan YBÜ'lerinde yatan hastaların ortalama %80'ine en az bir antibiyotik verilmektedir. YBÜ'lerinde altta ciddi hastalığı olan hastaların bulunması, kalış süresinin uzaması ile doğru orantılı olarak artan beslenme yetersizliği, katabolizmanın artması ve immün yanıtta yetersizlik sorunları, invaziv girişimlerin (entübasyon ve mekanik ventilasyon, trakeostomi, periferik veya santral intravasküler kateterizasyon, üriner kateterizasyon, nazogastrik sonda, peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz) uygulanması, daha önceki *Candida* kolonizasyonu nedeniyle kandidemiler daha sık olarak ortaya çıkmaktadır (81). "European Prevalance of Infection in Intensive Care (EPIC)" çalışmasında YBÜ'de fungal infeksiyon sıklığı %15'den fazla olarak saptanmıştır (82). Otuzdört merkezde yapılan uluslararası bir çalışmada, kandidemi gelişen hastaların %50'sinin yoğun bakımda yattığı saptanmıştır (83). Akbar ve arkadaşlarının (84) 2001 yılında yaptığı çalışmada bir yıl içinde gelişen kandidemilerin %58'inin yoğun bakım ünitelerinde tespit edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da kandidemi gelişen 82 hastanın 36'sı (%42.7) anestezi yoğun bakım ünitesinde izlenmekteydi.

Yapılan çalışmalarda kandidemi ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır (1,2,5,6,21,44,74,78). Tortorano ve arkadaşlarının (85) YBÜ'lerinde yapmış oldukları 20 yıllık sürveyans çalışmasında, *Candida* türlerinin yıllara göre kolonizasyonunun arttığı ve bunun özellikle santral venöz kateter kullanımı, total parenteral beslenme gibi uygulamalarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Wey ve arkadaşları (31), üç yıl boyunca kandidemi gelişen hastalarda yaptıkları karşılaştırmalı vaka-kontrol çalışmasında, en önemli risk faktörü olarak çoklu antibiyotik kullanımı olduğunu saptamışlardır. Üçten fazla antibiyotik alanlarda kandidemi riski, hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alanlara göre 12.5 kat yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, kan dışında başka bir klinik

örnekten *Candida* izole edilmesi, hemodiyaliz ve “Hickmann” kateteri varlığı diğer anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Arteriyel kateterler, “Swan-Ganz” kateterleri veya “Hickmann” dışı uzun kateterlerin kandidemi riskini artırmadığı gözlemlenmiştir. Parenteral beslenme, malignite, nötropeni, immünsüpresif tedavi, üretral kateterler, diyare, özellikle komplike cerrahi girişimler kandidemi riskini artıran diğer faktörler olarak bildirilmiştir (31).

Dima ve arkadaşlarının 1988-1992 yılları arasında yapmış oldukları retrospektif çalışmada (21) 491 malignite hastasında gelişen kandidemilerde, santral venöz kateterizasyonu (%89), iki veya daha fazla antibiyotik kullanımını (%84), YBÜ’sinde yatışı (%79), immünsüpresif tedaviyi (%71), nötropeni (%47), steroid kullanımını (%38), abdominal cerrahi (%18) ve antifungal profilaksiyi (%17) risk faktörü olarak saptamışlardır.

İtalya’da prospektif olarak 136 kandidemi olgusunda yapılan karşılaştırmalı vaka-kontrol çalışmasında, iki veya daha fazla antibiyotik kullanımı (%91), antiasit tedavi (%88), üretral kateter kullanımı (%76), santral venöz kateter kullanımı (%72), parenteral beslenme (%70), komplike ameliyat (%57), steroid kullanımı (%40), kronik böbrek yetmezliği (%32) ve immünsüpresif tedavi (%20) gibi durumlarda kandidemi riskinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada santral venöz kateter kullanımı, parenteral beslenme ve kronik böbrek yetmezliği bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (86).

Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (78), santral venöz kateter varlığı ile birlikte iki veya daha fazla antibiyotik kullanımı ve parenteral beslenme kandidemi gelişen hastalarda en sık risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Fraser ve arkadaşlarının (87) üç yıl içinde gelişen 106 kandidemi hastası ile yaptıkları retrospektif çalışmada, santral venöz kateter (%79), üriner kateter (%71), total parenteral beslenme (%61), komplike ameliyat (%42) ve nötropeni (%31) kandidemiyle ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Viudes ve arkadaşlarının (88) yaptığı çalışmada ise risk faktörleri altta yatan hastalık, santral venöz kateter kullanımı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir.

Jaffar ve arkadaşlarının (89) 1996-2004 yılları arası yaptığı retrospektif çalışmada 98 kandidemi hastasında, çoklu antibiyotik kullanımı (%96), total parenteral beslenme (%83), santral venöz kateter (%52), immünsüpresif tedavi

(%26), akut böbrek yetmezliği (%24), komplike abdominal cerrahi (%22), nötropeni (%9) ve flukonazol profilaksisi (%8) risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Pasqualotto ve arkadaşlarının (79) 1995-2003 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmasında, kandidemi gelişen 210 hastada, çoklu antibiyotik kullanımı (%96.9), santral venöz kateter kullanımı (%78), üriner kateter (%61.8), antiasit kullanımı (%54), streoid kullanımı (%48.9), malignte (%38), total parenteral beslenme (%36), diyare (%33), ileus (%26), mukozit (%26), gastrointestinal kanama (%20.5) ve nötropeni (%16) gibi faktörlerin varlığında kandidemi riskinin arttığı bildirilmiştir.

Chen ve arkadaşlarının (90) 25 Avustralya hastanesinde 2001-2004 yılları arasında retrospektif olarak yaptıkları çalışmada da 919 kandidemi hastasında, çoklu antibiyotik kullanımı (%95.5), santral venöz kateter kullanımı (%90.8), komplike ameliyat (%49), total parenteral beslenme (%44), steroid kullanımı (%33), nötropeni (%19) ve antifungal profilaksi (%14) risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Glöckner ve arkadaşlarının (30) cerrahi olmayan bir yoğun bakım biriminde yatan hastalarda kandidemi için risk faktörlerini belirlemek için yaptıkları retrospektif çalışmada antibiyotik kullanımı, mekanik ventilatör kullanımı, santral venöz kateter kullanımı, akut böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve üriner kateter varlığı risk faktörü olarak bulunmuştur. En sık karşılaşılan risk faktörlerinin santral venöz kateter kullanımı, üriner kateter kullanımı ve özellikle anaerop bakterilere karşı antibiyotik verilmesi olduğunu belirlemişlerdir. Anaeroplara karşı verilen antibiyoik tedavisinin gastrointestinal sistemde mantarların kolonizasyonunu ve üremelerini arttırdığı ve endojen infeksiyon kaynağı haline getirdiğini saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda kandidemi gelişen 82 hastanın hepsinde iki veya daha fazla antibiyotik kullanımı vardı. Hastaların 68'inde (%82.9) santral venöz kateter kullanımı, 61'inde (%74.4) üriner kateter varlığı, 55'inde (%67) eşlik eden hastalık, 53'ünde (%64.6) total parenteral beslenme, 53'ünde (%64.6) operasyon öyküsü, 53'ünde(%64.6) kan transfüzyonu, 48'inde (%58.5) mekanik ventilatör kullanımı, 24'ünde (%29.3) invaziv girişim, 12'sinde (%14.6) steroid kullanımı, 10'unda (%12.2) mukozit, 10'unda (%12.2) diare, dokuzunda (%11) ileus, dokuzunda immünsüpresif tedavi ve yedisinde (%8) nötropeni olduğunu gözlemledik.

Fraser ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada kandidemiye bağlı mortalite %57 olarak tespit edilmiş, YBÜ'de kalma, yüksek APACHE II skoru, hastanede

yatış süresi, santral kateter varlığı ve üriner kateter varlığı mortalite ile ilişkili risk faktörü olarak bulunmuştur.

Luzzatti ve arkadaşlarının (91) yaptığı bir çalışmada ileri yaş, YBÜ'de kalma, uzun süreli santral kateter varlığı ve uygunsuz antifungal tedavi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Chen ve arkadaşlarının (90) kandidemi gelişen 130 hastada yapmış oldukları çalışmada, 65 yaş üstü, santral venöz kateter kullanımı, immünsüpresif tedavi, üriner kateter, nötropeni ve trombositopeni mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Jaffar ve arkadaşları (89) kandidemi olgularında ileri yaş, *C. albicans* üremesi, akut böbrek yetmezliği gibi risk faktörleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu, *C. albicans* üremesi ve akut böbrek yetmezliğinin ise bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir.

Bassetti ve arkadaşlarının (86) yapmış olduğu bir çalışmada ileri yaş, yüksek APACHE II skoru, immünsüpresif tedavi ve üretral kateter gibi risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, yüksek APACHE II skoru ve immünsüpresif tedavi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da risk faktörlerinin tek değişkenli istatistiksel analizinde, bir yaş altı ve 65 yaş üstü, yüksek APACHE II skoru, elektif ameliyat, üriner kateter, mekanik ventilatör kullanımı, total parenteral beslenme, sepsis i risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak çok değişkenli istatistiksel analizlerde bağımsız bir risk faktörü saptanmadı. Olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle böyle bir sonuç elde edildiği düşünüldü.

Pappas ve arkadaşlarının (92) yapmış olduğu bir çalışmada *C. albicans*'ın neden olduğu kandidemilerde mortalite oranının non-*albicans* türlerinin neden olduğu kandidemilere oranla daha yüksek olduğunu, bu bulgunun *C. albicans*'ın daha virülan olduğunu gösteren hayvan çalışmaları ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Wisplinghoff ve arkadaşları (93) non-*albicans* türlerinin neden olduğu kandidemilerde mortalite oranını *C. albicans*'ın neden olduğu kandidemilere oranla yüksek bulmuşlar, mortalite oranının *C. krusei* ve *C. glabrata*'da en yüksek, *C. parapsilosis*'de ise en düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda mortalite oranı *C. albicans*'da %39, non-*albicans* türlerinde %58 bulundu, en yüksek mortalite oranının ise *C. glabrata*'da (%78) olduğu belirlendi.

Değişik araştırmalarda kandidemili olgularda total mortalitenin %60-75 dolayında olduğu, buna karşın kandidemiye bağlı mortalitenin %30-50 civarında olduğu bildirilmektedir. Kandidemiye bağlı mortalite, ylık APACHE II skoru, YBÜ'de yatış, santral kateter varlığı, altta yatan hastalık ve diğer organ tutulumlarıyla ilişkili bulunmuştur (44). Morrell ve arkadaşlarının (94) 2005 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, kandidemi tedavisindeki geikmenin mortaliteyi artırdığı gsterilmiştir.

Makrodilüsyon ve E-test yöntemlerinin uyumunu araştıran çalışmalarda, Van Eldere ve arkadaşları (69)  $\pm 2$  dilüsyonları aynı kabul ederek amfoterisin B için %89, flukonazol için %96, Sewell ve arkadaşları (68)  $\pm 2$  dilüsyonları aynı kabul ederek flukonazol için %71, Colombo ve arkadaşları (67)  $\pm 1$  dilüsyonları aynı kabul ederek flukonazol için %80, ketakonazol için %71, itrakonazol için %84, olarak saptamışlardır. Pfaller ve arkadaşları (70) yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada amfotersin B, flukonazol, flusitozin, itrakonazol için E-test ve makrodilüsyon yöntemlerinin uyumunu %86-100 olarak belirlemişlerdir.

Amfoterisin B duyarlılığı ile ilgili olarak Epsinel- Ingroff ve arkadaşlarının (95) 30 maya izolatu ile yaptıkları bir çalışmada MİK aralığının 1-2  $\mu\text{g/ml}$  arasında olduğu gsterilmiştir. Aynı araştırmacıların 117 maya izolatu ile yaptıkları başka bir çalışmada ise MİK aralığı 0.25-8 $\mu\text{g/ml}$  olarak bildirilmiştir (96). Pfaller ve arkadaşları (97) 597 maya izolatu ile yaptıkları çalışmada MİK aralığını 0.03-4  $\mu\text{g/ml}$  arasında değiştiğini bildirmişlerdir. İzolatların 36'sında (%6) amfoterisin B direnci saptanmıştır. Wingard (98) polyenlerin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerden derlediği verilere gbre, *Candida*'larda amfoterisin B direncinin %7 olduğunu bildirmiştir.

Arıkan ve arkadaşları (66) 63 maya izolatu ile yaptıkları çalışmada MİK aralığının 0.06-16  $\mu\text{g/ml}$  arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada amfoterisin B için MİK aralığının *C. albicans*'da 0.06-2  $\mu\text{g/ml}$ , non-*albicans* türlerinde 0.06-4  $\mu\text{g/ml}$  olduğu saptandı. Çalışmamızdaki 82 izolatin ikisi (%2.4) amfoterisin B dirençli bulundu. Dirençli suşların biri *C. albicans*, biri *C. glabrata* idi. *C. albicans*'da amfoterisin B direnci %1.9, non-*albicans* türlerinde %3.2 olarak saptandı. Amfoterisin B için *C. albicans*'da MİK<sub>50</sub> değerinin 0.064  $\mu\text{g/ml}$ , MİK<sub>90</sub> değerinin 0.38  $\mu\text{g/ml}$ , non-*albicans* türlerinde ise MİK<sub>50</sub> değerinin 0.125  $\mu\text{g/ml}$ , MİK<sub>90</sub> değerinin 0.5  $\mu\text{g/ml}$  olduğu belirlendi.



Epsinel-Ingroff ve arkadaşlarının (95) 30 maya izolatu ile yaptıkları bir çalışmada MİK aralığı 0.25-≥64 µg/ml olarak saptanmıştır. Epsinel-Ingroff ve arkadaşlarının (96) 117 maya izolatu ile yaptıkları bir başka çalışmada ise MİK aralığı 0.12-≥64 µg/ml olarak bildirilmiştir. Pfaller ve arkadaşları (97) 597 maya izolatu ile yaptıkları 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.

Ülkemizde Arıkan ve arkadaşları (80) 53 *Candida* izolatu ile yaptıkları çalışmada MİK aralığını <0.2->64 µg/ml arasında saptamışlardır. *Candida*'larda flukonazol direnci çeşitli kaynaklarda %5-56 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (95).

Bizim çalışmada flukonazol için MİK aralığı *C. albicans*'da 0.25-64 µg/ml, non-*albicans* türlerinde 0.5-256 µg/ml olarak saptandı. Çalışmamızdaki 82 izolatin üçü (%3.6) flukonazole dirençli bulundu. Dirençli suşların biri *C. albicans*, ikisi *C. krusei* idi. *C. albicans*'da doza bağlı duyarlı suş bir (%1.9) iken, *C. glabrata*'da beş (%71.6) ve *C. krusei*'de üç (%50) olarak bulundu. *C. albicans*'ın flukonazol için MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml, MİK<sub>90</sub> değeri 2 µg/ml, non-*albicans* türlerinde MİK<sub>50</sub> değeri 2 µg/ml, MİK<sub>90</sub> değeri 16 µg/ml olarak saptandı.

Chryssathhou ve arkadaşları (99) yapmış oldukları çalışmada *Candida albicans* ve non-*Candida* türleri için itrakonazol MİK aralığını 0.008->32, başka bir çalışmada ise 0.03->32 olarak bulmuşlardır.

Yapmış olduğumuz çalışmada itrakonazol için MİK aralığı *C. albicans*'da 0.02-2 µg/ml, non-*albicans* türlerinde 0.02-4 µg/ml olarak saptandı. Çalışmamızdaki 82 izolatin dokuzu (%9.6) dirençli bulundu. *C. albicans* kökenlerinin ikisi (%3.9), non-*albicans* türlerinin ise yedisi (%22) dirençliydi. Non-*albicans* türleri içinde *C. glabrata* kökenlerinden ikisi (%25), *C. krusei* kökenlerinden beşi (%83) dirençli saptandı. Doza bağlı duyarlı köken sayısı *C. albicans*'da 15 (%29.3), *C. glabrata*'da altı (%75), *C. tropicalis*'de altı (%85.6), *C. krusei*'de bir (%16.5) idi. *C. albicans*'ın itrakonazol için MİK<sub>50</sub> değeri 0.125 µg/ml, MİK<sub>90</sub> değeri 0.38 µg/ml, non-*albicans* türlerinde ise MİK<sub>50</sub> değeri 0.38 µg/ml, MİK<sub>90</sub> değeri 1 µg/ml olarak saptandı.

Ostrosky-Zeichner ve arkadaşlarının (100) 2000 kan kültüründen izole edilen maya izolatu ile yaptıkları çalışmada vorikonazol için MİK aralığını *C. albicans* ve *C. tropicalis*'de 0.004-16 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0.004-0.006 µg/ml,

*C. glabrata*'da 0.008-1µg/ml, *C. krusei*'de 0.125-1 µg/ml olarak saptamışlardır. MİK<sub>90</sub> değerinin *C. albicans*'da 0.06 µg/ml, *C. tropicalis*'de 2 µg/ml, *C. glabrata*'da 1µg/ml, *C. krusei*'de 1 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0.06 µg/ml olduğunu belirtmişlerdir (100).

Matar ve arkadaşlarının (101) kan kültüründe üreyen 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 0.047-2µg/ml, *C. krusei*'de 0.016-105 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. krusei*'de 0.38 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0.094 µg/ml olduğunu saptamışlardır (101).

Pfaller ve arkadaşlarının (102) kan kültüründen izole edilen 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 0.125-1 µg/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 bulunmuştur (102).

Bizim çalışmamızda, *C. albicans* için MİK aralığı 0.012-0.25 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.064 µg/ml, MİK<sub>90</sub> 0.125 µg/ml, non-*albicans* türlerinde MİK aralığı 0.012-0.5 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.125 µg/ml, MİK<sub>90</sub> 0.25 µg/ml olarak belirlendi. Çalışılan 82 kökünde vorikonazole direnç saptanmadı.

Pfaller ve arkadaşlarının (103) 726 maya izolatu ile yaptıkları çalışmada caspofungin için MİK aralığını *C. albicans*'da 0.03-1 µg/ml, *C. glabrata*'da 0.03-1µg/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 bildirmişlerdir. *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 bulmuşlardır.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, *C. albicans* için MİK aralığı 0.032-0.25 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.125 µg/ml, MİK<sub>90</sub> 0.125 µg/ml, non-*albicans* türlerinde MİK aralığı 0.012-1 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.125 µg/ml, MİK<sub>90</sub> 0.5 µg/ml olarak saptandı. Çalışmamızda en yüksek MİK değerlerinin *C. parapsilosis*'de olduğu gözlemlendi.

Antifungal duyarlılık testleri henüz şekillenen güncel bir konudur. MİK düzeylerinin, inkübasyon zamanı, derecesi, inokulum miktarı, pH, kullanılan

besiyerlerinin özelliği gibi test ortam ve koşullarından etkilendiği görölmektedir. Özellikle azollerde kısmi inhibisyon nedeniyle MİK düzeyinin değerlendirilmesinde zorluklarla karşılaşılmaktadır (65,69,70).

Sonuç olarak, tüm *Candida* türlerinde karşılaşılan artan dirence bağlı problemlerden kaçınmak ve özellikle immünsüprese hastalarda etkili profilaktik ve tedavi stratejileri geliştirilebilmek için, *Candida* türlerinin tanımlanması, antifungal duyarlılık testlerinin yapılması ve antifungal ilaç seğıiminde özenli davranılması gerekmektedir. Klinik yanıtta sadece antifungal ilacın MİK değer değil, aynı zamanda ilacın penetrasyonu ve dağılımı, hastanın nötropenik olması, santral venöz kateter, otoimmün hastalık veya malignensi gibi klinik durumların varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Antifungal testler, uygulamadaki zorluklar ve maliyet yüksekliği gibi dezavantajlarına karşılık, rutin laboratuarlarda çalışılabilmeli ve uygulanma kararının verilmesinde klinik-laboratuvar işbirliğinin önemli olduğu unutulmamalıdır.

## VI. ÖZET

Günümüzde bir yandan altta yatan ciddi hastalıklara ve ağır cerrahi girişimlere bağlı olarak hastanede yatış süresinin uzaması, diğer yandan başta yoğun bakım birimlerinde olmak üzere uzun süreli ve çoğul antibiyotik kullanımının artması, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler, santral venöz kateter varlığı, total parenteral beslenme uygulanması gibi nedenlerle nozokomiyal mantar enfeksiyonları önemli bir sorun haline gelmiştir.

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Şubat 2001-Haziran 2007 tarihleri arasında hastanede yatan hastalarda gelişen 82 kandidemi olgusu irdelendi. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları E-test yöntemiyle bakıldı.

Kandidemi gelişen hastaların yaş ortalaması  $43.21 \pm 28.11$  (1 ay-82 yıl) idi ve 28'i (%34.1) kadın, 54'ü (%65.9) erkekti. Hastaların ortalama yatış süresi  $45.7 \pm 28.50$  (7-139) gündü. Hastaların 36'sı (%42.7) anestezi yoğun bakımda, 18'i (%22) pediatri, 15'i (%17.1) cerrahi kliniklerde, 13'ü (%16.2) ise dahili kliniklerde yatıyordu. Olguların %82.9'unda santral kateter varlığı, %74.4'ünde üriner kateter varlığı %67'sinde eşlik eden hastalık varlığı, %64.6'sında total parenteral beslenme, %64.6'sında operasyon, %64.6'sında kan transfüzyonu, %58.5'inde mekanik ventilatör kullanımı, %29.3'ünde invaziv girişim öyküsü belirlendi. Hastaların hepsinde antibiyotik kullanım öyküsü vardı.

Olguların %46.3'ü (n=38) mortalite ile sonuçlandı. Yaş, APACHE II skoru, ameliyat tipi, üriner kateter, mekanik ventilatör kullanımı, total parenteral beslenme, sepsis gibi risk faktörleri 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 %62.2'sinde *C. albicans* üredi. Amfoterisin B direnci *C. albicans*'da %1.9, non-*albicans* türlerinde %3.2, flukonazol direnci *C. albicans*'da %1.9, non-*albicans* türlerinde %6.5 olarak bulundu.

Sonuç olarak çeşitli risk faktörleri bulunan, uzun süre antibiyotik kullanan hastalarda enfeksiyon kanıtları oluştuğunda mantar enfeksiyonları akla getirilmeli ve buna yönelik tanı ve tedavi girişimleri başlatılmalıdır.

## VII. SUMMARY

### **Risk Factor and Candidemia and Antifungal Susceptibilities**

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 nosocomial fungal infections become an important problem.

In this study, the characteristics of 82 candidemia cases hospitalized at Celal Bayar University hospital from January 2004 to January 2007 were investigated. Antifungal susceptibilities of *Candida* species were tested by E-test.

The mean age of the candidemia patients were  $43.21 \pm 28.11$  (1 month-82 years), and 28 (34.1%) of them were female and 54 (65.9%) were male. The mean hospitalization period of the patients was  $45.7 \pm 28.50$  (7-139) days. 36 (42.7%) patients were hospitalized at anesthesiology and reanimation intensive unit, 18 (22%) at pediatric clinic, 15 (17.1%) at surgical clinics, 13 (16.2%) at internal medicine clinics. 82.9% of the patients had central venous catheters, 74.4% had urinary catheters, 67% had surgical operations, 64.6% blood transfusions, 58.5% had mechanical ventilation and 29.3% had a history of invasive intervention. All the study patients had a history of antibiotic use.

The mortality rate was found as %46.3 (n=38). There was a significant relation between the mortality and risk factors such as age, APACHE II score, surgery type, urinary catheter presence, mechanical ventilation use, total parenteral nutrition, and sepsis ( $p < 0.05$  Fisher's exact chi-square test). But none of these factors were independent risk factors for mortality in the multivariate analysis.

*C. albicans* was isolated in 62.2% of the candidemia cases. Amphotericine B resistance was found in 1.9% of *C. albicans* and 3.2% of non-*albicans* while fluconazole resistance was found in 1.9% of *C. albicans* and 6.5% of non-*albicans* .isolates.

In conclusion, nosocomial fungal infections have to be thought when an infection is determined in patients with various risk factors and longer duration of antibiotic usage and adequate diagnosis and treatment interventions should be started.

**Key words: Risk factor, Candidemia, Antifungal**

## VIII. KAYNAKLAR

1. Jarvis WR. Investigating endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS (eds). Hospital Infections. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1998: 3-16.
2. Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 25: 8-11.
3. Richardson MD, Warnock DW (eds). In: Fungal Infection Diagnosis and Management. 2<sup>nd</sup> ed. London: Blackweell Science, 1997: 21-3.
4. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Hospital Epidemiology. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 9<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby-YEAR Book Inc, 1994; 41.
5. Lunel V. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 213-20.
6. Hoşoğlu S. Nozokomiyal hematojen kandidoz. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir) Tutanaklar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No. 36, 1999; 157-65.
7. Fridkin SK. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499-511.
8. van Saene HKF, Damjonovic V, Pizer B, Petros AJ. Fungal infections in ICU. *J Hospital Infect* 1999; 41: 337-40.
9. Pittet D, Harbarth J. The intensive care unit infections. In: Bennet JV, Brachmann PS (eds). Hospital Infections. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1998; 384-7.

10. Tümbay E. Kandida türleri. In: Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Basım. Ankara: Öncü Basımevi, 1999: 1081-5.
11. Back-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States 1980-1990 and National Nosocomial Infectious Surveillance System. J Infect Dis 1993; 167: 1247-51.
12. İnci R. Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması. In: Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Basım. Ankara: Öncü Basımevi, 1999: 1015-21.
13. Kiraz N. Kandida türlerinde fenotipik ve genotipik tiplendirme. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Kongre Kitabı. İzmir. 1999: s.125-35.
14. İlkit M, Hilmioğlu S, Işıkgöz Taşbakan M, Aydemir Ş. Candida kökenlerinin tanınmasında BİGGY agarın yeri. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Kongre Kitabı. İzmir. 1999: s.273.
15. Çerikçioğlu N. Kandida infeksiyonlarının patogenezi. In: Wilke S, Ünal S, Doğanay M (eds). 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre tutanakları. Ankara: Kent matbaacılık, 1994: 103-10.
16. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Candida albicans kökenlerinin kaç tanesi *Candida dubliniensis*? I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Kongre Kitabı. İzmir. 1999: s.263-4.
17. Unat EK, Yücel A. Tıp mikolojisi. In: Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M (eds). Tıp Parazitolojisi. 5. baskı. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 1995: 682-860.
18. McCullough MJ, Clemons KV, Stevens DA. Molecular and phenotypic characterization of genotypic *Candida albicans* subgroups and comparison with *Candida dubliniensis* and *Candida stellatoidea*. J Clin Microbiol 1999; 37: 417-21.



19. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990's. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1992; 11: 287-91.
20. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colononization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surgery* 1994; 22: 751-8.
21. Abi-Said D, Anaissie EJ, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122-8.
22. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonization: Inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect Immun* 1985; 49: 654-63.
23. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: Predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1692-6.
24. Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group: Variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8.
25. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
26. Ener B. Fungal hastane infeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:150-5.
27. Uzun Ö. Nozokomiyal fungal infeksiyonlar. In: Doğanay M, Ünal S (eds). *Hastane İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 309-26.

28. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hospital Epidemiol* 2004; 25: 628-33.
29. Munoz P, Somolinos MS, Alcalá L, Creixems MR, Peláez T, Bouza E. *Candida krusei* fungaemia: Antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 183-93.
30. Glöckner A, Wiersbitzky M, Schulz K, Bernhardt H. Risk factors for systemic fungal infection in patients of non-surgical ICU. In: Abstracts of 5<sup>th</sup> Congress of the European Confederation of Medical Mycology. June 1999; Germany. s177.
31. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-53.
32. Pabuççuoğlu U. Kandidiazis. In: *Mikozlar, Patogenez ve Patoloji*. İzmir: Güven ve Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 63.
33. Cole GT, Halawa A, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to bedside. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl 2): 73-88.
34. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Wulf K, Venditti M, Girmenia C. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496-512.
35. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (eds). In: *Fungal İnfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 117-21.
36. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). In: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1797-1804.

37. Öksüz L, Gürler N, Erturan Z, Öngen B, Yeğenoğlu Y. Kan kültürlerinden izole edilen mantarlar. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Kongre Kitabı. Bodrum. 2003: 348.
38. Kuştimur S. Kandida patogeneğinde rol oynayan faktörler. Mikrobiyol Bul 1994, 28: 175-81.
40. Kalo-Klein A, Witkin SS. Prostaglandin E<sub>2</sub> enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*. Infect Immun 1990; 58: 260-2.
41. Ener B, Douglas LJ. Correlation between cell-surface hydrophobicity of *Candida albicans* adhesion to buccal epithelial cells. Fems Microbiol Letter 1992; 99: 37-42
42. Hostetter MK. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. Clin Microbiol Rev 1994; 7(1):29.
43. Kirkpatrick WR, Sanjay GR, McAtee RK, Dams G, Ieven M. Detection of *Candida* spp. in oropharyngeal samples from Human Immunodeficiency Virus-infected patients in north America by primary CHROM agar *candida* screening and susceptibility testing of isolates. J Clin Microbiol 1998; 36: 3007-12.
44. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (eds). In: Fungal İnfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 121-2.
45. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice Infectious Disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2938-57.
46. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice Infectious Disease. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2000: 806-19.

47. de Pauw BE, Paterson TF. Should the consensus guidelines' specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41(suppl 6): 377-80.
48. Odabaşı Z. İnvaziv fungal infeksiyonlarda erken tanı. *Flora* 2005; 10: 51-7.
49. Kuştimur S. Kandida infeksiyonlarının tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi. IX. Türk Klink Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı. Ankara. 1999; s.72-4.
50. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invazive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 739-44.
51. Yücesoy M. Hastane infeksiyonları ve funguslar. Yüce A, Çakır N (eds). *Hastane İnfeksiyonları*. İzmir: Güven Kitapevi, 2003:1 35-9.
52. Kayaalp O. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar. In: *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Ulucan Matbaası, 2005: 832-53.
53. Akbar DH, Tahawi AT. Candidemia at a university hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Ann Saudi Med* 2001; 21: 178-82.
54. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotercine B: Time for a new gold standart. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-25.
55. Booggaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Buchheheidt D. Itraconazole Neutropenia Study Group. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotercin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistant fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Int Med* 2001; 135: 412-22.
56. Kilby JM, Dismukes WE. Antifungal dugs. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 350-8.

57. Girmenia C, Cimino G, Micozzi A. Risk factors for nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2002; 113: 351-5.
58. Carillo-Munoz AJ, Quindos G, Tur C, Bodey GP. Amphotericin B with amphotericin B lipid complex, amphotericin B deoxycholate, fluconazole and itraconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 44: 397-401.
59. Kullberg BJ, Sobel D, Ruhnke M. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366: 1435-42.
60. Muijers RBR, Goa KL, Scott LJ. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis. *Drugs* 2002; 62: 2655-65.
61. Rex JH, Stevens DA. Systemic antifungal agents. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 502-11.
62. Himenez J, Road I, Boorgaerts M. Efficacy of caspofungin as salvage therapy in invasive aspergillosis compared to standard therapy in historical cohort. Presented at Focus on Fungal Infections Washington DC 2001; 11: 22-5.
63. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-7.
64. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2002.
65. Barcchiesi F, Colombo A, Mc Gough DA, Rinaldi MG. Comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for in vitro antifungal susceptibility testing of yeasts by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards' proposed standard. *J Clin Microbiol* 1994; 32(10): 2494-2500.

66. S Arıkan. Antifungal duyarlılık testlerinin klinik önemi. In: 6. Febril Nötropeni Simpozyumu. Sempozyum Kitabı. Ankara. 1995: 49-51.
67. 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): 535-40.
68. 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): 2099-2102.
69. Van Eldere J, Joosten L, Verhaeghe A, Surmont I. Fluconazole and amphotericin B antifungal susceptibility testing by National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method compared with E-test and semiautomated broth microdilution test. *J Clin Microbiol* 1996; 34(4): 842-7.
70. 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): 2586-89.
71. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemoter* 1992; 29(suppl A): 19-24.
72. Beck-Sagué CM, Jarvis WM, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1986-1989. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3 B): 86-95.
73. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172-7.
74. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-4.

75. Abi-Said D, Anasissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-8.
76. Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsiesh WC. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996; 95: 19-28.
77. Pfaller M, Messer S, Dikeman A. Species distribution of *Candida* bloodstream infection isolated by geographic regions. Clin Infect Dis 2004; 10(Suppl 1): 11-23.
78. Pappas PG. Prospective surveillance for invasive fungal infections in solid organ and stem cell transplant recipients: An overview of TRANSNET. In: Program and Abstracts of 17<sup>th</sup> Focus on Fungal Infections. March 2007; San Diego, 3.
79. Ener B, Sınırtaş M, Akalın H, et al. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. İnfeksiyon Derg 1998; 12(1): 85-6.
80. Arıkan S, Haşçelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen maya türleri. İnfeksiyon Derg 1998; 121: 97-102.
81. Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1997; 1: 101-5.
82. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. JAMA 1995; 274: 639-44.
83. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Halis JR, Messer SA: International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. J Clin Microbiol 1998; 36: 1886-9.

84. Akbar DH, Tahawi AT. Candidemia at a university hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Ann Saudi Med* 2001; 21: 178-82.
85. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidiasis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8-13.
86. Bassetti M, Treccarichi EM, Righi E, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in two Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 325-31.
87. Fraser JV, Jones M, Dunkel J, Strofer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, risk Factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-21.
88. Viludes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JI, Goberdano M. Candidemia at a tertiary-care hospital: Epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-74.
89. Al-Tawfig JA. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996-2004. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 239-44.
90. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, et al. Australian Candidemia Study. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis* 2006; 10: 1508-16.
91. Luzatti R, Amalfitano G, Lazzarini L. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-7.
92. Pappas PG, Rex JH, Lee J. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patient. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-43.



93. Wisplinghoff H, Bisschoff T, Talent S. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17.
94. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(9): 3640-45.
95. Göller S: Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida*'ların Tiplendirilmesi ve Antifungal Ajanlara Duyarlılıkları. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD. Uzmanlık Tezi. İzmir, 1999.
96. Espinel-Ingroff AE, Kerkering TM, Goldson OR. Comparison Study of Broth Macrodilution and Microdilution Antifungal Susceptibility Tests. J Clin Microbiol, 1991; 82: 723-30.
97. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG: Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis 1997; 24: 776-84.
98. Wingard JR: Infectious due to resistant *Candida* epidemiology transmission and prevention. Infect Dis 1994; 19(Suppl 1): 49-53.
99. 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: 3841-4.
100. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al. Antifungal susceptibility survey of 2000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(10): 3149-54.

101. Matar MJ, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Rex JH. Correlation between E-Test, disk diffusion, and microdilution methods for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 5: 1647-51.

102. 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): 819-26.

103. 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: 4387-9.