

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE CANDIDA TROPICALIS
PERİTONİTİNİN TEDAVİSİNDE KASPOFUNGİN VE AMFOTERİSİN
B ETKİNLİĞİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melis Güngör Demirci

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlem Tünger

MANİSA, 2016

ÖNSÖZ

Son 30 yıldır kandida türlerine bağlı invaziv fungal enfeksiyonlarda diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da olduğu gibi belirgin artış gözlenmektedir. Bu epidemiyolojik gelişmede cerrahi girişim sayısı, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artışın da önemli rolü vardır. Fungal peritonitler daha nadir olmakla beraber ciddi bir intraabdominal enfeksiyondur. Özellikle cerrahi yoğun bakımlarda ve hemodiyaliz hastalarında daha sık gözlenen fungal peritonitlerde birçok merkezde en sık tespit edilen etken *Candida albicans*'tır (*C. albicans*); fakat son yıllarda invaziv işlem sayısındaki artış ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların artması nedeni ile *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* gibi albicans dışı kandida türlerinin de görülme sıklığında artış mevcuttur. Albicans dışı kandida türlerinin önemli bir kısmında azol grubu antifungal ilaçlara direnç söz konusudur. Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin ise farklı mekanizmalar ile kandida türlerine fungisidal etki gösterirler. Her iki ilaç da azol direnci olan/olmayan ve *C. albicans* ve albicans dışı suşlara bağlı invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda da bu iki antifungal deneysel kandida peritoniti tedavisinde karşılaştırılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her zaman desteğini gördüğüm, sevgili danışman hocam klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Özlem TÜNGER'e.

Eğitimimin her aşamasında ve tez çalışmam sırasında katkılarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Ç. Banu ÇETİN ve Yrd. Doç. Dr. Şebnem ŞENOL'a.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan başta sevgili hocam Prof. Dr. Onur ÖZGENÇ olmak üzere İzmir Bozyaka EAH'ta tanıdığım tüm hocalarıma.

Asistanlık sürecimi tamamlarken yanımda olan tüm asistan, hemşire, teknisyen ve hizmetli arkadaşlara.

Tezimin deney hayvanları laboratuvarı ile ilgili çalışmaları sırasında tecrübelerinden faydalandığım ve büyük bir özveri ile bana yol gösteren Prof. Dr. Kenan DEĞERLİ'ye.

Tezimin analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gönül DİNÇ'e.

A'dan Z'ye her sorumu her zaman yanıtlayan ve yanımda olan sevgili çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Altan GÖKGÖZ, Uzm. Dr. Fatma ÜNLÜ, Uzm. Dr. Meltem ZENCİR, Uzm. Dr. Aslı AKDER'e, Asist. Dr. Pınar ŞEN, Asist. Dr. E. Kübra DİNDAR DEMİRAY'a ve Gamze DOĞAN'a.

Beni bu günlere getiren babam ve anneme, desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim ve oğluma teşekkür ederim.

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

IV	İntravenöz
YB	Yoğun bakım ünitesi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
KOH	Potasyum Hidroksit
PAS	Periyodik asit şift
SDA	Sabouraud Dekstroz Agar
AMB	Amfoterisin B
mL	Mililitre
DM	Diabetes Mellitus
CAS	Kaspofungin
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
NG	Nasogastrik tüp
SVK	Santral Venöz Kateter

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kandida türlerinin dünyadaki dağılımını gösteren çalışmalar

Tablo 2. Kandida türlerinin Türkiye’deki dağılımını gösteren çalışmalar

Tablo 3. İnvaziv kandida enfeksiyonu gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri

Tablo 4. Kandida skorlaması

Tablo 5. Önerme ve kanıt düzeyleri

Tablo 6. Rehberlerin antifungal önerileri

Tablo 7. Antifungal tedavi değerlendirilmesi için oluşturulan hayvan grupları.

Tablo 8. Plaktaki koloni sayılarının ortanca ve minimum-maksimum değerleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Maya hücresi, yalancı ve gerçek hif görünümü

Resim 2. Antifungallerin hücreye etki mekanizmaları

Resim 3. Antifungallerin direnç mekanizmaları

Resim 4. Farelerin yaşam koşulları

Resim 5. Farelerin intraperitoneal yolla enfekte edilmesi

ÖNSÖZ

TEŞEKKÜR

KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ

RESİMLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
III. GEREÇ VE YÖNTEM	38
IV. BULGULAR	43
V. TARTIŞMA	46
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
VII. ÖZET	57
VIII. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	58
IX. KAYNAKLAR	59

I. GİRİŞ

Kandida türleri; 4-6 µm boyunda, küçük, tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, ince duvarlı, doğada yaygın olarak bulunan, cansız yüzeylerde, birçok bitkide, memelilerin ve kuşların sindirim kanalı normal florasında, insan mukozası ve derisinde yaşayan patojenlerdir. Predispozan faktörlerin varlığında yüzeysel ve derin mikozlara neden olabilen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen fırsatçı patojen mikroorganizmalardır (1,2,3), 350'den fazla Candida türü olup bunlardan otuz kadarı insandan izole edilmiş ve yaklaşık 15 türü insanda patojen olarak tespit edilmiştir. Bunlar; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*'dir(1).

Kandidiyaz, Candida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar akut ya da kronik, lokalize veya sistemik olabilir. İnsandaki enfeksiyonlar genellikle endojen kaynaklıdır (4). *C. albicans* hemen hemen tüm kandidiyaz formlarından en sık izole edilen tür olmakla beraber albicans dışı Kandidatürlerinin neden olduğu enfeksiyonların sayısı son yıllarda giderek artmaktadır (5,6,7).

Günümüzde fungal enfeksiyonlar, giderek artan sıklıkları nedeniyle önem kazanmaktadır. Yaygın antibiyotik kullanımı ile de candida enfeksiyonları insidansında artış gözlenmiştir. Candida türleri sadece fungemi değil, artrit, perikardit, miyokardit, endoftalmit, menenjit, osteomyelit, peritonit gibi birçok hastalık etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedirler.

Son 30 yıldır candida türlerine bağlı invaziv fungal enfeksiyonlarda diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da olduğu gibi belirgin artış gözlenmektedir. Tedavideki gelişmeler sayesinde yaşam süresi uzayan, ama altta yatan ciddi hastalığı süren ve uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle

immun sistemi ve diğ er konakçı savunma mekanizmaları baskılanmış yeni bir hasta grubu ortaya çıkmıştır. Özellikle yoğ un bakım  nitelerindeki (YB ) kritik hastaların hayatta kalma sürelerinin uzaması, girişimsel tıbbi işlemlerin daha çok uygulanmaya başlanması, uygulanan invaziv işlemlerin sayısında artış, intravenöz kateter uygulaması, intravenöz hiperalimentasyon uygulaması, kanser kemoterapisi, radyoterapi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, steroid kullanımı normal mikrobiyal floranın yapısını değiştirerek nonpatojen olarak nitelendirilen bazı mayaların, fırsatçı patojen olarak enfeksiyon etkeni olmasına yol açarlar (2,8,9).

Enfeksiyon riski yüksek hasta populasyonunun artması, hastaların demografik özelliklerinin değişmesi gibi tüm bu faktörler önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kandidemi insidansında da artışa neden olmaktadır (10). Aynı zamanda HIV virüsü insidansının artması, organ transplantasyonu ve protez implantasyonu gibi gelişmiş cerrahi işlemler, ileri yaşam desteğinde kullanılan tedavi modaliteleri artan kandida enfeksiyonlarında önemli bir yer tutmaya devam etmektedir(11).

Kandida türleri tüm dünyada hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonları arasında en sık izole edilen mantar türleridir (12). ABD'de hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları içinde kandidalara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları dördüncü sırada yer almaktadır. Kandida'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının kaba mortalite hızı %5-70 arasında değişmektedir (13).

Kandidemi bir veya daha fazla kan kültüründe kandida türlerinden birinin izolasyonudur. Kandidemiler, tüm kandidaenfeksiyonlarının %10-20'sini oluşturmaktadır. İnvaziv kandidiyaz ise kandideminin yanı sıra histolojik olarak veya kültür ile kandida türlerinin endokard, meninks, göz ve diğ er i  organlara invazyonunun gösterilmesini kapsayan bir terimdir. Özefagus ve orofarenks kandidiyazı bu kapsama girmemektedir. Bu sınıflama daha çok, çok merkezli çalışmalarda kullanılmakta olup klinikte zaman zaman kandidemi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (14).

Kandida enfeksiyonları yüksek mortalite hızı, hastanede kalış s resinde uzama ve tüm bunlara bağlı olarak artan maliyetlerle ilişkilidirler (15-16).

Uzun süreli yoğun bakımda kalma, kandida kolonizasyonu, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, santral venöz kateter, total parenteral nutrisyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yüksek APACHE-II skoru, hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, cerrahi girişim geçirme öyküsü, özellikle abdominal cerrahi, gastrointestinal sistem perforasyonu, immunosupresyon (kortikosteroid tedavisi dahil), diabetes mellitus, transplantasyon, pankreatit, hematolojik malinitesi olan hastalar, solid organ veya hematolojik kök hücre alıcıları, kemoterapötik ajan kullanımı birçok çalışmada kandidemi ve invaziv kandida enfeksiyonları için risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir. (4,17).

İnvaziv kandida enfeksiyonları içinde yer alan peritonitler, daha nadir olmakla beraber ciddi bir intraabdominal enfeksiyondur. Periton zarının tümünün ya da bir kısmının inflamasyonu olarak tanımlanır.

Peritonitler primer, sekonder ve tersiyer peritonit olarak sınıflandırılır. Primer peritonit; intraabdominal bir lezyon olmadan gelişen, periton dışı bir kaynaktan hematojen yolla yayılım sonucunda oluşan peritonittir. Bu grupta spontan bakteriyel peritonit, periton diyalizine bağlı peritonit ve tüberküloz peritonit yer alır. Sekonder peritonit; organ perforasyonu, ameliyat veya travma sonrası oluşan peritonit türüdür. Peritonitin en sık nedenidir. Tersiyer peritonit ise; etyolojisi belirsiz olan ve immünsupresyon durumu oluşturan peritonit türüdür. Primer ve sekonder peritonitlerden sonra gelişebilir. Genellikle kandida, *S.epidermidis*, enterobakter gibi virulansı düşük ve fırsatçı mikroorganizmalar etkindir. Prognozu kötüdür.

Özellikle cerrahi yoğun bakımlarda ve hemodiyaliz hastalarında daha sık gözlenen fungal peritonitlerde birçok merkezde en sık tespit edilen etken *Candida albicans*'tır (*C. albicans*); fakat son yıllarda invaziv işlem sayısındaki artış ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların artması nedeni ile *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* gibi albicans dışı kandida türlerinin de görülme sıklığında artış mevcuttur; beraberinde antifungal ajanlara duyarlılık azalmasının görüldüğü bildirilmektedir (18)

Albicans dışıkandida türleri 1990 yılı öncesinde diğer kandida türleri arasında %10- 40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35- 63'e ulaşmıştır (18). Albicans dışıkandida türlerine bağlı kandidemilerdeki artışın en önemli nedeni profilaktik ve ampirik olarak antifungallerin, özellikle azol türevi ilaçların kullanılmasıdır (19,20,21). Ayrıca damar içi kateter kullanımında ve parenteral beslenmedeki artış ile uygulanan yoğun sitotoksik tedaviye veya radyoterapiye bağlı gelişmiş olan mukozit de kandida türleri arasındaki epidemiyolojik değişimde etkili olmuştur.

Flukonazol dahil kullanılan ilaçlar epidemiyolojide önemli değişikliklere neden olmaktadır. Albicans dışı *Candida* türleri içinde sıklıkla izole edilenler; *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* olarak sayılabilir. *C. tropicalis* %4-25 oranında izole edilen ve daha çok hematolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi etkeni olarak izlenen türdür. Virulansı *C.albicans*'a benzemekte ve nötropenik hasta grubunda daha çok dissemine enfeksiyon tablosu ile karşımıza çıkmaktadır (22,23).

Albicans dışı kandida türlerinin önemli bir kısmında azol grubu antifungal ilaçlara direnç söz konusu olduğundan lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin fungisidal etkisi olan ve geniş spektrumlu etkin moleküllerdir (24). Her iki ilaç da azol direnci olan/olmayan ve *C. albicans* ve albicans dışı suşlara bağlı invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir.

C.tropicalis'e bağlı peritonitlerin mortalitesinin yüksek olması ve nadir görülen kandida enfeksiyonu türlerinden olması nedeni ile çalışmamız deneysel model olarak planlanmıştır. Bu çalışma ile; deneysel kandida peritoniti modelinde, sağaltımda kullanılan, farklı mekanizmalar ile etki gösteren lipozomal amfoterisin B ve kaspofunginin etkinliğini ve farklı dozlardaki tedaviye yanıt oranlarını-hayatta kalış ve organ/doku tutulumlarını dikkate alarak- karşılaştırarak, planlanan tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmayı amaçlanmaktadır

II. GENEL BİLGİLER

Mikoloji terimi; eski Yunan dilinde mantar anlamında kullanılan “*mykes*” sözcüğünden gelmektedir. Mantarların 100.000'den fazla türü olup ancak 150-200 türü insanlarda hastalık oluşturmaktadır. Mantarlar son 20 yıl içerisinde, özellikle immünyetmezlikli, kemoterapötik tedavi alan, transplantasyon yapılan ve uzun süre hastanede yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olmasıyla önem kazanmıştır.

Yeryüzündeki mantarlar spor yapılarına, hif yapılarına, eşey özelliklerine göre 5 taksonomik sınıfa ayrılırlar. Bunlar Oomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Deuteromycetes (*Fungi Imperfecti*) ve Basidiomycetes'dir. Son dördü insanda hastalık oluşturan mantar cinslerini içerir. *Candida* türleri Deuteromycetes sınıfındadır. Deuteromycetes sınıfı yapay bir sınıf olup, eşeyli üremesi saptanamayan mantarların tümü bu sınıfta incelenir ve seksüel sporlarının olmaması nedeniyle bu grupta yer alan mantarlar tam olmayan ya da eksik mantarlar (*Fungi Imperfecti*) olarak da adlandırılırlar (25).

Candida enfeksiyonlarının ilginç öyküsü 1940'larda antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile başlamıştır. O dönemden beri sıklığı giderek artmış olup Amerika'da son dönemde hastanede izole edilen 4.tür mikroorganizma olarak belirlenmiştir(11). Başta gastrointestinal sistem olmak üzere tüm mukozal yüzeylerde ve deride normal flora elemanı olarak bulunabilen mikroorganizmalardır (26).

II.1. Kandidaların Tarihçesi

Tarihte *Candida* türünün keşfi ve adlandırılması Hipokrat ve Galen dönemine dayanmaktadır. *C.albicans*'ın yüzden fazla eş anlamlı karşılığı vardır; bunlardan ikisi 1890'da Zopf tarafından *Monilia albicans* ve 1923'te

Berhout tarafından *C.albicans*'tır. Langenbeck 1839'da ilk kez bir hastanın oral lezyonunda mantarı saptamıştır. 1847'de Robin tarafından mantarın *Oidium albicans* olarak sınıflanması ile *albicans* ismi ilk kez kullanılmıştır. 1923'de Roth Berkhout eski Roma senatosunda giyilen beyaz cübbe için kullanılan *Candida* terimini önermiştir. Antibiyotiklerin kullanımının büyük oranda yaygınlaşması ile de kandida enfeksiyonlarının sıklığı artmış, konuyla ilgili gelişmeler hız kazanmıştır (27).

II.2. Kandidaların Genel ve Mikrobiyolojik Özellikleri

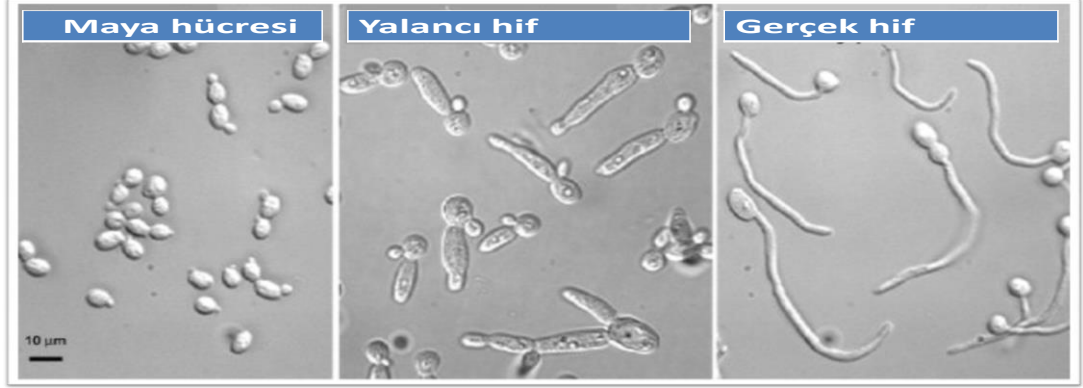
Kandidatürleri; 4-6 µm boyunda, hareketsiz, küçük, ince duvarlı, 20-40 °C' de, pH: 2-8 arasında üreyebilen mikroorganizmalardır. Dimorfik mantarların oda ısısında ve 37 derecede kolonilerin üreme durumu arasında anlamlı farklar mevcut iken fakat kandida kolonileri arasında fark izlenmemektedir. Tüm patojen kandida türleri 37 derecede iyi üremekle birlikte bu ısı özellikle *C.albicans* ve *C.tropicalis* gibi iki virulan tür için suboptimaldir. Çevreden besin maddelerini aktif transport yoluyla alırlar. Hücre sitoplazmasında; nükleus, mitokondri, golgi aygıtı, 80S ribozom, yağ, protein, karbonhidrat vezikülleri ve olgun hücrelerde vakuoller bulunur. Sitoplazmada bulunan hücre iskeleti komponentleri hücre duvarı ve hücre membranı ile bağlantılıdır(30,31).

Hücre membranı; moleküllerin iç ve dış ortamlara transferinde rol alan otoenzimler, kitin sentetaz gibi duvar komponentlerinin sentezinde rol alan enzimler ile *C. albicans*' ın morfogenezi için gereken sinyal iletiminde rol alan fosfolipaz C, adenilat siklaz, proteaz gibi enzimleri içerir. Membran lipidlerinin % 20'si steroldür ve bu sterollerin % 95'i antifungal ilaçların en önemli hedefi olan ergosterol formundadır.

Hücre duvarı; çeşitli moleküllerin hücre içine ve dış ortama transportunda, maya formundan hif formuna geçişte, adezyonda rol oynar.

Kandida'lar 80S ribozomları olan ökaryot hücre yapısında fakültatif anaerop mayalardır. Mayalar tek hücreli ve çekirdekli. Tomurcuklanma ve eşeyli sporlanma ile çoğalır. Tomurcuklanma (blastokonidyum) ile ürer. Bazı

mayalarda blastokonidyumlar ana hücreden ayrılamaz ve hif benzeri tarzda uzayarak büyür. Tomurcuklanma olayları benzer şekilde birbirini takip ederse, mikroskopik incelemede hif benzeri bu yapılarla karşılaşılır. Bu yapılara yalancı hif (*psödohif*) adı verilir ve kandida cinsi mantarlarda hem gerçek, hem de yalancı hif bulunabilmektedir.



Resim 1. Maya hücresi, yalancı ve gerçek hif görünümü(147)

Gram boyama ile tüm kandidatürleri gram olumlu boyanır.

Kandida türlerinin çoğu yaygın kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik kültürlerde iyi ürerler. Koloniler genellikle 24 saatte oluşmasına karşın belirgin üreme 48-72 saat arasında gerçekleşir. Özellikle patojen olan türler 25-37°C'de, saprofitler daha düşük ısıda üreyebilirler. Patojen kandidaların çoğu hem 26°C hem de 37°C'de ürerler.

En iyi üreme pH 4,5-5 arasında olmakla birlikte, pH 3-7,5 arasında üreyebilen türler de vardır. Oda ısısında Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)'da 24-48 saatte kirli beyaz veya krem renkli, opak, düzgün yüzeyli, 1-2 mm çapında, S tipi koloniler oluştururlar. Kandidalar kendiliğinden S tipi koloniden R tipi koloniye dönüşebilir. R tipi kolonilerin oluşumu fazla miçel gelişimi ile ilgilidir.

Kandidatürlerinin üretilmesinde, bakterilerin ve hızlı üreyen küflerin üremelerini baskılayan besiyerlerinin seçilmesi kolaylık sağlar. Bu amaçla seçicilik sağlamak üzere primer izolasyon besiyerlerinin bileşimine penisilin, streptomisin, gentamisin, kloramfenikol gibi antibiyotikler ve sikloheksimid (actidione) eklenebilir. Pratikte çeşitli antibiyotikler eklenmiş "Beyin Kalp

İnfüzyon Agar”, “Sabouraud- Beyin Kalp İnfüzyon Agar” ve “İnhibitör Maya Agar” gibi besiyerleri primer izolasyon amacı ile kullanılmaktadır. CHROMagar *Candida* ve Pagano- Levine gibi kromojenik besiyerleri de primer izolasyon amacıyla kullanılabilir. Bu besiyerleri kandidatürlerinin varlığını göstermesi ve özellikle başta *C. albicans* ve sık rastlanan diğer türlerin erken dönemde hızlı tanımlanmasını sağlama açısından yararlıdır (32,33).

II.3. Virulans Faktörleri

Kandidalar virülans faktörleri ile konak hücre membranının bütünlüğünü ve işlevini bozarak konak dokuya invaze olurlar. Bu virülans faktörleri arasında; adezyon, dimorfizm, fenotipik değişim, slime faktör ve biyofilm oluşturma, enzimler ve toksin, genetik kontrol, hücre duvarı ve hücre yüzey bileşimi sayılabilir.

1.Adezyon (Konak hücre yüzeyine tutunma):

Kandidaların hücre yüzeyi konak ve mantar arasındaki ilk temas noktasıdır (34). *C. albicans* aderansı en fazla olan türdür (35). Aynı tür içinde adezyon yetenekleri farklı kökenler bulunabilir (37). Adezyonu sağlayan birçok yüzey adezinleri mevcuttur. Bunlar:

C3b reseptörü:Kandidaların hücre yüzeyinde bulunur, nötrofillerce fagositozunu önler.

C3d reseptörü: Plastik yüzeylere tutunmada rol alır. Biyofilm oluşturma özelliği kazandırır. Kateter ilişkili kandida enfeksiyonlarının oluşmasında önemlidir.

Fibronektin reseptörü: Kalsiyum iyonları aracılığı ile konak hücreye tutunur. Kandidalar fibronektin reseptörü ile subendotelyal ekstraselüler matriks proteinlerine tutunurlar.

Östrojen reseptörü: Üreme hormonlarının vajen epitelindeki glikojeni arttırıcı etkisi vaginal kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır.

Mannoproteinler: *C. albicans* ile epitel hücrelerinin etkileşimini sağlar. Bu katmanın dışında faktör 6 yer alır.

Laminin reseptörü: Kandidaların endotel hücrelerine tutunmasını sağlar.

Fibrinojen bağlayan protein: Böbrek ve üretral epitele bağlanmada rol alır.

NOT-5 proteini: *C. albicans* kökenlerindeki bazı virulans faktörlerinin transkripsiyonunda düzenleyici role sahiptir.

HWP 1 ve INT-1 proteinleri: Maya formundan hifal forma geçişte, insan yanak mukozasına tutunmada rol oynar.

2. Dimorfizm:

Dimorfizm, mantarların hem küf hem de maya formunda bulunabilme özelliğidir (37). Kandida türleri içerisinde küf formu da olan tek tür *C. albicans*'tır (34). Bu iki form arasında değişebilme özelliği *C. albicans*'ın virülans faktörü olarak bilinir. *C. albicans*, deri ve mukozalarda kommensal olarak patojen olmayan tipi olan maya hücreleri şeklinde bulunur. Hif formu maya formuna göre dokuya ve plastik yüzeylere daha fazla yapışır, dokulara penetrasyon ve fagositozdan kaçma özellikleri kazandırır. Hif formu invaziv form olarak bilinirken; günümüzde her iki formun biyofilm oluşumunda ortaklaşa rol aldığı, maya formunun yüzeye yapışmayı sağladığı, hif formunun yabancı cisim yüzeyinde kalınlık sağladığı gözlenmiştir (36).

3. Fenotipik değişim:

C. albicans suşları arasında yüksek sıcaklıkta kendiliğinden fenotipik değişimler gözlenebilir. Bu olay geri dönüşümlüdür.

4. Slime faktör ve biyofilm oluşturma:

Slime faktör; visköz ekstrasellüler bir madde olup, mikroorganizmanın plastik yüzeylere yapışmasında ve prostetik materyallerde kolonizasyon oluşturmada rol alır ve kandidalar tarafından oluşturulduğu gösterilmiştir (37).

Biyofilmler, bir yüzeye tutunan ve dış polimerik matriks içinde gömülü olarak bulunan mikrobiyal topluluklardır. İnsanlardaki mikrobiyal enfeksiyonların çoğunda biyofilmlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Biyofilmler ilaçlara karşı direnç ile yakından ilişkilidir. Aynı zamanda konak savunma mekanizmalarına karşı dirençte de rol aldığından önemli virulans faktörü olarak kabul edilmektedir. Yabancı cisimler ile ilişkili fungal enfeksiyonların çoğundan *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* sorumludur.

5. Enzimler:

Salgısal aspartik proteinaz (Sap): Enzim, *C. albicans* kökenlerinin çoğu tarafından ve daha az oranda *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kökenlerince üretilir. *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* ise nadiren salgılar (22). Kandida kökenlerinin dokulara invazyonunda rol alır. Diyabetik hastaların kandida enfeksiyonlarına tipik yatkınlığında, yüksek glikoz varlığında fungal proteinazın indüklenmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (34).

Fosfolipaz: *C. albicans* tarafından salgılanan fosfolipazlar, epitelyal hücre membranını parçalayarak enfeksiyonlardaki konak doku invazyonunda önemli bir rol üstlenir (37). *C. albicans*'a kıyasla, albicans dışı kandida türlerinin salgıladığı fosfolipaz miktarı belirgin derecede düşüktür.

6. Genetik kontrol:

Kandidaların büyüme formlarını tetikleyen sinyaller giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Enfekte hücrelerde sinyaller; pH, ısı, karbon ve nitrojen miktarı, oksijen, serum hormonları ve kandida yoğunluğu ile ilişkilidir. Bazı genlerin tomurcuklanan mayadan hif formuna geçişi kontrol ettiği, ısı şok proteini 90 bulunmasının (Hsp90), hif gelişimi baskıladığı gösterilmiştir. Tomurcuklanma ve hif formlarının insanlarda enfeksiyonun ilerlemesinde rol oynamaktadır (37).

II.4. Patogenez

Kandida enfeksiyonları spontan olarak gelişebileceği gibi alınan tedavi ve kateter kullanımına bağlı olarak iatrojenik olarak da gelişebilir. Enfeksiyonların gelişiminde virölans faktörlerine ek olarak konak savunma faktörleri de etkilidir (38). Konakta kandidalara karşı spesifik ve nonspesifik savunma mekanizmaları rol oynar. Humoral bağışıklığın etkisinin olmasının yanısıra konak savunmasında hücresel bağışıklığın rolü daha büyüktür (39).

İlk savunma basamağı olan nonspesifik savunma mekanizmaları arasında flora ve nötrofiller yer alır. Özellikle gastrointestinal floranın bozulması, kandidaların aşırı çoğalmasına neden olur. Antibiyotik kullanımı ile doğal florayı oluşturan bakterilerin baskılandığı bilinmektedir. Ayrıca antibiyotikler kandidaların fagositozunu ve hücre içi öldürülmelerini engellemektedir. (40). Kandida türlerinin gastrik asiditeyi azaltıcı tedavi ve yoğun antibiyotik tedavileri sonucu sayıca artması normalde bulunduğu bölgelerde kolonizasyona yol açmaktadır (41). İmmün sistemi baskılayan ilaçlar, nötrofil fonksiyonlarını baskılayarak enfeksiyon gelişimine yol açabilir. Batın içi ameliyatlar mukoza bütünlüğünü bozarak kandidaların barsaklardan kana geçişini artırır. Ayrıca deri bütünlüğü de patogeneizde rol oynar. Yanık, cerrahi yara, ülserasyon ve kateterlerinden bütünlüğünü bozması durumunda kandidaların dermise invazyonu ve sonrasında kan dolaşıma geçme riski artar. Doku invazyonunu takiben kandidaların yayılmasının önlenmesinde nötrofil ve makrofaj fagositozu esas savunma mekanizmasıdır. İlaç veya hastalıkların sebep olduğu ciddi granülositopenisi olan hastalarda invaziv kandidiyazis gelişmesi granülositlerin önemini desteklemektedir. Kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid ilaç kullanımı gibi temel savunma mekanizmasını bozan olaylar da yayılımı kolaylaştırır (42). Kandida türleri ile gelişen enfeksiyonlara karşı savunmada humoral immünite de etkilidir. Oponinler nötrofil fagositozunu artırır. Komplemanlar blastosporların opsonizasyonu için gereklidir. Dissemine kandidiyazda IgG ve opsonizasyonu arttıran diğer serum

bileşenlerinin titresini yüksek olarak bildirilmiştir.

II.5. Tıbbi Bakımdan Önemli *Candida* Türleri

1. *Candida albicans*: SDA'da 25°C'de; beyaz-krem renginde, yumuşak, pürüzsüz ve buruşuk koloniler oluşturur. Serum içinde 37°C'de 2 saat inkübe edildiğinde *C. albicans* türleri gerçek hif oluşturmakta olup ana hücreden "germ tüp" adı verilen yapıyı oluşturur (43). Serumda germ tüp oluşturmaya ve mısır unlu Tween 80 agarda klamidospore oluşumu *C. albicans* 'ın karakteristik özelliğidir.

En sık kandidiyazis etkenidir. Maya-hif dönüşümü göstermesi ve hidrolitik enzimleri nedeniyle virulansı en yüksek türdür. Antijenik yapılarına göre A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır.

2. *Candida tropicalis*: SDA'da; beyaz-krem renginde, yüzeyi düz veya pürüzlü S tipi koloniler yapar. Mısır unlu-tween 80 agarda 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası; psödohipler boyunca lokalize oval blastosporlar yapar. Psödohipler bol dallıdır. *C. tropicalis*'e ait klamidosporeler gözyaşı damlası veya armut şeklinde olup daha küçük çaplıdır ve tekrarlayan pasajlarla kaybolabilirler (43).

Endojen enfeksiyonların yanı sıra, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görevli sağlık çalışanlarının ellerindeki kontaminasyon ile ilişkilendirilen kandidemi olguları bildirilmiştir. Özellikle hematolojik malignansiler hastalarda önemli enfeksiyon etkenlerdendir (44,45). Hindistan'da yapılan bir çalışmada nosokomial kandideminin %67-90'ından non-albikan kandida türlerinin sorumlu olduğu ve bunların arasında en sık saptanan türün *C. tropicalis* olduğu bildirilmiştir.

3. *Candida dubliniensis*: *C. dubliniensis* SDA'da beyaz-krem renkte parlak, düz koloniler oluşturur. *C. albicans* genellikle gerçek veya psödohiplerin ucunda tek tek klamidospore üretirken *C. dubliniensis* daha çok sayıda klamidospordan oluşan kümeler veya salkımlar oluşturur (44,45). Koloni

morfolojisi ve mikroskopik görünümü *C. albicans* ile aynıdır ancak, *C. dubliniensis* 45°C'de üreyemez ve klamidosporeleri çok sayıdadır.

Sağlıklı ve HIV enfeksiyonlu kişilerden izole edilmesi nedeniyle normal ağız florasının üyesi olduğu ve özellikle bağışıklık sistemi bozukluğu olanlarda ağız lezyonlarına yol açtığı düşünülmektedir.

4. *Candida glabrata*: SDA'da; beyaz, düzgün, krem rengi, parlak koloniler yapar. Küçük ve oval blastokonidyumlar gözlenir. Gerçek ya da yalancı hif oluşturmaz, küçük, oval, tek tomurcuklu mayalardır.

Albicans dışı kandidalar arasında en sık kandidemi etkenlerinden birisidir. Diğer kandida türlerine göre flukonazol ve amfoterisin B duyarlılığı doğal olarak daha azdır.

5. *Candida kefyr (pseudotropicalis)*: SDA'da krem renginde, yumuşak kıvamlı, S tipi koloniler oluşturur. Mısır unlu- tween 80 agarda yalancı hifler ve bunun etrafında uzun, genellikle paralel dizilim gösteren blastokonidyumlar yapar.

6. *Candida krusei*: SDA'da; yassı, kuru görünümlü, mat, krem renginde, düzensiz kenarlı koloniler oluşturur. Az sayıda dallanan yalancı hifler ve ağaca benzer dizilim gösteren blastokonidyumlar gözlenir.

Fırsatçı patojen olarak önemi giderek artan bir mayadır. Azol grubu antifungallere doğal dirençli olması nedeniyle flukonazol profilaksisi alan immünsupresif hastalarda ağır seyreden fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır.

7. *Candida lusitanae*: SDA'da; krem renkli, yumuşak, mat koloniler yapar. Az sayıda, dallanmış psödo hifler görülür; germ tüp testi (GTT) negatif olması, Mısır unlu- tween 80 agar'da blastokonidyum ve psödo hif oluşturmaları nedeni ile yanlışlıkla *C. parapsilosis* olarak tanımlanabilir (44).

İmmüsupressif hastalarda sistemik kandidiyazise yol açmaktadır. *C. lusitanae'nın* amfoterisin B'ye karşı doğal direnç göstermesi önemini arttırmaktadır.

8. *Candida parapsilosis*: SDA'da; yumuşak kıvamlı, krem renginde, bazen buruşuk koloniler oluşturur. Psödohifler boyunca lokalize blastosporlar yapar. En önemli mikroskopik özelliği arada iri hiflerin oluşturduğu dev hücrelerin bulunmasıdır (44).

Doğada yaygın bulunur, özellikle subungual bölgelerde normal deri florasında bulunur. Yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltilerde ve protezlerde kontaminant olarak varlığı dikkat çekmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki sepsis olgularından izole edilmektedir. Kateter uçlarında biyofilm oluşturma özelliği nedeniyle TPN ile beslenen hastalardan izolasyon sıklığı yüksektir (44,46).

9. *Candida guilliermondi*: Daha nadir olarak görülen bir kandidemi etkenidir. Solid tümör ve hematolojik malignite durumunda etken olarak izole edilmektedir (47).

II.6. *Candida* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi :

Hastaneye yatırılan hastalarda gelişen enfeksiyonların %1-8'i fungal enfeksiyonlardır. Yoğun bakımda yatan hastalarda gelişen enfeksiyonların ise %10-15'i fungal enfeksiyonlardır (14). *Candida* türleri hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen türdür (12).

Candida enfeksiyonları insidansındaki artış için literatürde iki ayrı kulvarda ilerleme mevcuttur. Birincisi; gelişmiş ülkelerde son iki dekatta gelişmiş tıbbi bakım koşulları sonucunda daha kompleks cerrahi prosedürler ve kanser kemoterapileri ile *Candida* enfeksiyonlarının predispozan faktörlerinde artış olmasıdır. İkinci durum ise; non-albikan *Candida* türleri ile oluşan *Candida* enfeksiyonlarında epidemiyolojik olarak istikrarlı bir artış olmasıdır (11).

C. albicans kandidemilerin en sık nedeni olmakla birlikte, son yıllarda albicans dışı *Candida* türlerinde artış olduğu görülmektedir (9,49,48). Phaller ve ark.'nın 1998'de yayımladıkları; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Avrupa ve Güney Amerika'yı kapsayan 34 merkezde yaptıkları SENTRY çalışmasında tespit ettikleri 306 kandidemi etkeni içerisinde *C. albicans* oranı; Amerika Birleşik Devletleri'nde %56, Avrupa ve Kanada'da %53, Latin Amerika ülkelerinde %41 olarak belirlenmiştir. Albicans dışı *Candida* oranı; ABD'de %44, Avrupa ve Kanada'da %47 iken Latin Amerika ülkelerinde %59'a kadar çıkmaktadır (50). 2004 ve 2008 yılları arasında ABD'de yapılan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında, 2019 kandidemi olgusunda etken %54 albicans dışı *Candida*, % 46 *C. albicans* olarak bulunmuştur (51). Bu oranlar farklı hasta gruplarında ve farklı coğrafik bölgelere göre değişmektedir (52). Avrupa'da 17 ülkeden 1417 yoğun bakım ünitesinde yapılan EPIC (European Study on the Prevalance of Nozocomial infections in critically ill patients) çalışmasında hastanede gelişmiş enfeksiyonların %17'sinin invaziv kandida enfeksiyonu olduğu bildirilmiş (53). Fransa'da invaziv kandidiyaz tanılı 300 YBÜ hastasında prospektif çok merkezli bir çalışmada *C. albicans* (%57) en yaygın tür olarak tespit edilmiştir; bunu *C. glabrata* (% 17), *C. parapsilosis* (% 8), *C. krusei* (% 5) ve *C. tropicalis* (% 5) izlemektedir (66). Latin Amerika'da kan dolaşımı enfeksiyonlarında *C. albicans*'dan sonra *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* gelmektedir (54).

Albicans dışı *Candida* türleri arasında antifungal duyarlılıklarda farklılıklar olduğu için bu türlerin yaygınlığını bilmek önemlidir. Örneğin, tüm *C. krusei* izolatları flukonazol dirençli olup *C. glabrata* suşlarında flukonazol direnci değişmektedir (55).

Sık görülen diğer albicans dışı *Candida*lardan, *C. tropicalis* ve *C. krusei* kan ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda önemli patojenlerdir (56). *C. tropicalis* hastanede yatan hastalarda kolonize olup, flukonazol duyarlılıklarında görülen azalma ile önem kazanmaktadır. Virulansı *C. albicans*'a benzerdir. Nötropenik hasta grubunda diğer kandida türlerinde

daha sık dissemine enfeksiyona neden olmaktadır. Mortalitesi %33-90 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (57).

Yapılan birçok çalışmada, kandidemi etkenlerinin dağılımı ve insidansının ülkeden ülkeye, aynı ülkede yıllar arasında hatta hastaneler arasında değiştiği bildirilmiştir (48). Ancak yine de son on yılda albicans dışı *Candida* izolatlarının sıklığında bir artış olduğunu söylemek mümkündür.

Kandida türlerinin dağılımı geniş coğrafik varyasyonlar gösterir. Türlerin dağılımı ülkeden ülkeye değişmekte olup yapılmış olan çalışmaların bir kısmı Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir

Tablo 1. Kandida türlerinin Türkiye'deki dağılımını gösteren çalışmalar

Yazar	Yıl	Suş sayısı	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
Bakır ve ark.	1994-2000	140	%37,2	%32,2	%12,2	-
Yapar ve ark.	2000-2003	104	%57,7	%12,5	%20,2	-
Gürcüoğlu ve ark.	1997-2007	743	%45	%26	%7	%3,5
Koçoğlu ve ark.	2004	102	%30,7	%19	%11,5	-
Dizbay ve ark.	2007	35	%22,9	%77,1	-	-
Koçak ve ark.	2008	38	%55,2	%28,9	-	%2,6
Aydın ve ark.	2005-2009	166	%34,3	%28,9	%8,4	-
Oztürk ve ark.	2010-2011	36	%53	%30	%5,5	%5,5
Bicmen ve ark.	2011	116	%50	%25	%16,1	%1,8
Gültekin ve ark.	2009-2012	58	%57	%14	%14	%10

Tablo 2. Kandida türlerinin dünyadaki dağılımını gösteren çalışmalar (146)

Yazar	Yıl	Çalışma	Bölge	Suş sayı sı	C. albica ns	C. tropica lis	C. parapsilo sis	C. glabra ta
Pfaller et al.	2008 - 2009	SENTRY	Dünya	2085	%48	%11	%17	%18
			Avrupa	750	%55	%7	%14	%16
			Kuzey Amerika	936	%43	%11	%17	%24
			Latin Amerika	348	%44	%17	%26	%5
			Asya	51	%57	%12	%14	%14
Marra et al.	2007 - 2010	SCOPE	Brezilya	137	%34	%15	%24	%10
Arend- rup et al.	2004 - 2007		Danimar ka	2901	%57	%5	%4	%21
Horn et al.	2004 - 2008	PATH	Kuzey Amerika	2019	%46	%8	%16	%26
Leroy et al.	2005 - 2006	Amar Cand	Fransa YBÜ	305	%57	%5	%8	%17
Talar min et al.	2004		Fransa batı	193	%55	%5	%13	%19

Bougnoux et al.	2001 - 2002		Paris YBÜ	57	%54	%9	%14	%17
Marchetti et al.	1991 - 2000	Fungin OS	İsviçre	1137	%64	%9	%1	%15
Sandven et al.	1991 - 2003		Norveç	1393	%70	%7	%6	%13
Pfaller et al.	1997 - 2005	ARTEM İS	Mondial	55229	%71	%5	%5	%10
Tortorano et al.	1997 - 1999	ECMM	Avrupa	2089	%52	%7	%13	%13

II.7. Kandida Türlerinin Etken Olduğu Enfeksiyonlar

Kandida enfeksiyonları tüm dünyada yaygın görülen mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar değişik tipte birçok enfeksiyona yol açabilen, endojen ve ekzojen kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlardır. Endojen enfeksiyon özellikle hastaların florasında bulunan kandidalardan kaynaklanmaktadır. Sadece patojenik türleri ile ilgili olmayıp konak defans mekanizmalarında yetersizlik ve altta yatan hastalığı olan hastaların komplikasyonları nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Ekzojen enfeksiyondan; sağlık personelinin elleri başta olmak üzere, kontamine biyomateryaller, sıvılar ve kateterler sorumlu tutulmaktadır (56,58,59). Kandida türlerinin biyolojik materyallerde biyofilm oluşturması, sürekli enfeksiyon odağı olarak rol oynamasına ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulmasına neden olmaktadır.

Hem yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hem de nötroopenik hastalarda kandidaların kan dolaşımına en fazla geçiş yolunun gastrointestinal sistemden penetrasyonla olduğu kabul edilmektedir.

Kandidaların neden olduğu enfeksiyonlar yüzeysel ve invaziv kandida enfeksiyonları olarak başlıca iki gruba ayrılabilir (60-62):

1. Yüzeysel kandida enfeksiyonları

Deri ve mukozalardameydana gelen ve çoğunlukla kişinin kendi florasından köken alan enfeksiyonlardır. Mukokutanöz kandidiyazda *C. albicans* en önemli etkindir. Oral kandidiyaz (pamukçuk), kandida özefajiti, vulvovajinit, balanit, primer kutanöz kandidiyaz, onikomikoz ve kronik mukokutanöz kandidiyaz şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.

2. İnvaziv kandida enfeksiyonları

Dört ana başlık altında incelenebilir. Genellikle İV kateter varlığı ile ilişkili olan izole kandidemi; kandidemi ile birlikte olan veya olmaksızın diğer organlara hastalığın yayılımı ie seyreden ve çoğunlukla nötroopenik hematoloji hastalarında görülen akut dissemine kandidiyazis; endokardit, peritonit, osteomiyelit gibi tek bir organ kandidiyazı ve yine hematoloji hastalarında nötroopeniden çıktıktan sonra görülebilen kronik dissemine kandidiyaz şeklindedir (63). Kandida türlerinin idrar dışındaki steril vücut sıvılarından izolasyonuna invaziv kandidiyaz olarak belirtilmektedir.

İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

Kandida türlerine bağlı invaziv enfeksiyonlar çoğunlukla hastaların kendi florasında kolonize olan endojentürlerinden köken almaktadır. Daha az oranda ise enfeksiyon kaynağı ekzojendir. Fungal enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayan birçok konak faktörü vardır (Tablo 3). Bu faktörler içerisinde,

mukozit, antibiyotik kullanımı, radyasyon tedavisi, immünsüpresif ajan kullanımı, yoğun bakım ünitesinde bulunma, malnütrisyon ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu sayılabilir (64).

Tablo 3. İnvaziv kandida enfeksiyonu gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri

Yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmak
Yüksek APACHE II skoru (>20)
Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Santral venöz kateter
Total parenteral beslenme
Nötropeni
Diabetes mellitus
İmmünsüpresif ilaç kullanımı
Kanser ve kemoterapi
Birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu
Transplantasyon
Gastrointestinal sistem perforasyonu ve anastomoz kaçağı
Geçirilmiş cerrahi operasyon (özellikle intraabdominal cerrahi)

Olguların çoğunu yoğun bakım hastaları oluşturmaktadır. İnvaziv kandida enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörünün olduğu görülmektedir. En önemli risk faktörlerinden biri yoğun bakımda kalış süresidir. Genellikle sekizinci günden itibaren kandidakolonizasyonunda dramatik artış olduğu ve onuncu gün civarında invaziv kandida enfeksiyonu insidansının en yüksek noktada olduğu saptanmıştır (65).

YBÜ’de yatan hastalarda risk faktörlerinin varlığı invaziv kandidiyazis gelişimini öngörmede yardımcı olmakla birlikte tam bir netlik olmaması nedeniyle sözü edilen çalışmalarda belirlenen risk faktörlerinden hareketle risk sınıflama çalışmaları yapılmıştır. Pittet ve ark. (66) tarafından “Kandida kolonizasyon indeksi” (KKİ) tanımlanmıştır. Burada çeşitli vücut bölgelerinden kültür alınmakta ve kültür pozitif bölge sayısının kültür alınan bölge sayısına oranı hesaplanmaktadır. KKİ $\geq 0,5$ olması durumunda invaziv kandidiyazis-kandidemi riski yüksek olarak bildirilmiştir. KKİ, invaziv kandidiyazis gelişmeden ortalama altı gün önce $\geq 0,5$ düzeyine ulaşmaktadır (67).

Travma öyküsü olan ve kandida kültürü pozitif olan hastalarda kandida skorlaması kötüye gidiş ve mortalitede artışın göstergesi olarak yorumlanmıştır (68)

Leon ve ark. tarafından önerilen “Kandida Skoru” (KS) önceden bilinen dört bağımsız risk faktörünün puanlanması esasına dayanmaktadır (69). Bu skorlama sisteminde bağımsız risk faktörleri olarak; sepsis, total parenteral beslenme, geçirilmiş cerrahi operasyon ve multifokal kandida kolonizasyonu kullanılmaktadır. YBÜ’ne yatışta veya invaziv kandida enfeksiyonu düşünülen herhangi bir zamanda yapılabilir. Kandida skoru $>2,5$ olan hastalar invaziv kandida enfeksiyonları için yüksek riskli olarak yorumlanırken kandida kolonizasyonunu ekarte etmede de önemlidir. Erken tedavi başlamada ve antifungallerin gereksiz kullanımını önlemede çok değerli olduğu düşünülmektedir. Kandida skorlaması Tablo 3’te olduğu gibi hesaplanır:

Tablo 4. Kandida skorlaması

Risk faktörleri	Skorlama puanı
Total parenteral beslenme	1
Geçirilmiş cerrahi operasyon	1
Multifokal <i>Candida</i> kolonizasyonu	1
Sepsis	2

2.1. Kandidemi

Kandidemi; kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın bir ya da daha fazla kan kültüründe kandida üremesidir. Tüm kandida enfeksiyonlarının %10-20'sini oluşturur.

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında kandida için üç majör giriş yolu vardır; gastrointestinal mukozal bariyer yoluyla, damar içi kateter yoluyla, lokalize bir odaktan yayılım (pyelonefrit gibi). Nötropenik hastaların ve yoğun bakım hastalarının her ikisi içinde kandidaların kan dolaşımına girişi en sık olarak gastrointestinal mukoza penetrasyonu yoluyla. Normal bağırsak florasının bir parçası olan mayaların aşırı çoğalması ve mukozadan kana geçişleri ile kandidemi meydana gelir. Kalıcı kataterlerde (özellikle santral venöz kateterlerde) kandida kolonizasyonu kandidemiye yol açabilir (64). Lokalize enfeksiyon odakları nadiren kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olur ama üriner kandida enfeksiyonu asendan yolla, intrensek ya da ekstrensek bir obstrüksiyon enfeksiyonun kan dolaşımına geçişine neden olabilir.

TPN kullanımı da kandidemi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. TPN'nin hangi mekanizma ile kandidemiye neden olduğu anlaşılamamış olsa da, tek bir in vitro çalışmada TPN solüsyonu içinde mevcut bulunan lipid

emülsiyonunun, silikon elastomer kateterlerde biyofilm oluşumunu arttırdığı ve bunun *C. albicans* kolonizasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kandida türleri ile kolonizasyon da kandidemi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ancak hastalarda kandidemi gelişimi için tek başına belirleyici değildir.

Klinik belirtileri bakteriyel sepsislerde gözlenen belirtilerden farklı değildir. Genel durum bozukluğu, halsizlik, ateş, hipotermi, taşikardi, takipne, mental durum değişikliği gibi klinik ve akut faz reaktanlarında artış gibi laboratuvar bulguları gözlenebilir.

Sistemik (dissemine) kandidiyaz; histolojik olarak veya kültür ile kandida türlerinin endokard, meninks, göz ve diğer iç organlara invazyonun gösterilmesini kapsamaktadır. Hepatosplenik, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, santral sinir sistemi, üriner sistem kandidiyazı ile endoftalmit, peritonit, osteomyelit, endokardit gibi farklı organ tutulumları ile karşımıza çıkmaktadır. Özefagus ve orofarenks kandidiyazı bu kapsama girmemektedir (14,64)

Çoğu hastanede kandidemi epizodlarının büyük bölümü yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda meydana gelmektedir. Cerrahi birimler, travma ve yanık üniteleri, yenidoğan üniteleri kandida enfeksiyonları için yüksek riskli ünitelerdir.

Yoğun bakım ünitesinde yatan (YBÜ) ve immün sistemi baskılanmış hastalar kandidemi gelişimi için risk altındadır. Kandidemi gelişmiş 113 hastanın vaka-kontrol çalışmasında hastaneden gelişen kandidemi için risk faktörleri değerlendirilmiş, öne çıkan risk faktörleri:

- 1- Hickman kateter varlığı,
- 2- Mide asidini baskılayıcı ilaç kullanımı,
- 3-YBÜ yatış,
- 4-Nazogastrik tüp ve
- 5-Antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir (70).

1995- 2005 yılları arasında ABD'de üçüncü basamak hastanelerin medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda albicans dışı

kandida türlerini araştırmak için retrospektif bir vaka-kontrol çalışması yapılmış, kandidemi risk faktörleri *C. albicans* ile non-albikan kandida türleri arasında değerlendirilmiştir (64). Bu çalışmada albicans dışı kandida türleri ile oluşan kandidemde iki önemli risk faktörü; flukonazol maruziyeti ve santral venöz kateter kullanımı olarak belirlenmiştir.

YBÜ'de yatan 179 kandidemi hastasında yapılan bir diğer prospektif kohort çalışmada gastrointestinal sistem cerrahisi ve sistemik antifungal maruziyetinin, hem flukonazole dirençli kandida türleri için hem de non-albikan kandida türleri için bağımsız önemli değişkenler olduğu gösterilmiştir (71).

Bağıışıklığı baskılanmış hastalar da kandidemi için özel risk altındadır. Hematolojik maligniteli hastalarda albicans dışı kandida türlerinin neden olduğu enfeksiyonların oranı genel popölasyonla karşılaştırıldığında dramatik olarak artmaktadır (72)

2.2. Kandida peritoniti

Sistemik kandida enfeksiyonları içinde gruplanan kandida peritoniti; ölümcül ve kötü prognozla seyredebilen bir tür kandida enfeksiyondur. Kandidemi bir veya daha fazla kan kültüründen *Candida* türlerinden birinin izolasyonu olarak tanımlanmaktayken kandida peritoniti tanısı kandidemiye ek olarak histolojik olarak veya kültür ile kandida türlerinin periton invazyonunun gösterilmesi ile konulur.

Kandida peritonitini genelde periton diyalizi, gastrointestinal cerrahi ve batin içi organ perforasyonları ile karşımıza çıkmaktadır. Öncesindeki antibiyotik kullanım öyküsü de predispozan faktördür. Henüz anlaşılamamış nedenlerle enfeksiyon genelde batin ile sınırlı olur ve GİS perforasyonu ile gelen hastaların %25'inde disseminasyon görölmektedir. Periton diyalizi sonucu dissemine olması nadir görölürken, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda bu oran daha yüksek saptanabilir.

Klinik olarak hastada yaygın peritonit veya lokalize apse oluşumugörülebilir. Mortalitesi %38 civarındadır. Kandida peritoniti için majör risk faktörleri; iç organ perforasyonu, abdominal/ torasik cerrahi, cerrahi direnler, intravenöz ve üriner kateterler, ciddi sepsis ve yaygın kandida kolonizasyonudur (73).Genel olarak insidans YBÜ’de diğer servislerden on kat daha yüksektir. Multipl cerrahi girişim de enfeksiyon riskini artırır.

Periton diyalizi ile ilişkili kandida peritoniti bakteriyel peritonitlere nazaran daha nadir görülmekle birlikte, önemli morbidite ve mortaliteyle seyreden ciddi bir durumdur. Periton diyalizi ile ilişkili peritonit epizodlarında kandida sıklığı %3-6 olarak saptanmıştır. Hastanede yatış sıklığı, kateterin çekilmesi ve kalıcı hemodiyalize geçiş gereksiniminde artışla ilişkilidir. Risk faktörleri; önceki geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrasında gelişen bakteriyel peritonit, diğer odaklarda saptanan kandida kolonizasyonudur (74). Mortalite oranı %20-30 olarak bildirilmiştir (75).

Kandida peritoniti tanısı zordur ve öncelikle klinik şüpheye (özellikle antibiyotik tedavisine yanıtız ve predispoze faktörleri olan olgularda) dayanır. Gastrointestinal sistemin normal florasında bulunması nedeni ile izolasyonunda değerlendirmesi güçtür. Bu nedenle enfeksiyon şüphesi olan hastalardan intraoperatif ya da direkt intra-abdominal kolleksiyondan alınan örneklerin kültürü önemlidir. Kültürde kandida türleri saptandığında kolonizasyon olasılığı da mevcuttur.Her ne kadar kolonizasyon varlığında antifungal tedavisiz iyileşmeden bahseden çalışmalar olsa bu kültür sonuçlarını önemsememek, özellikle ağır bir klinik varlığında, tehikeli olabilir.

Kandida peritonitin en sık etkenleri *C.albicans*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* olarak belirtilmektedir. *C. albicans*’ın kontrol önlemlerinin yanı sıra uygulanan azol profilaksisinin rolü ile son yıllarda non-albikan kandida türlerinde artış izlenmektedir (76).

II.8. Kandida Enfeksiyonlarının Tanısı

İnvaziv kandida enfeksiyonlarının tanısı güçtür. Klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgular ile tanı konulmaktadır. Kandida enfeksiyonlarının tanısında altın standart etkenin izolasyonudur. Eski çalışmalarda otopsi ile kanıtlanmış invaziv kandidiyazisi olan hastaların ancak %50'sinde kan kültürlerinin pozitif olarak saptandığı bildirilmektedir (67). Otomatize kan kültür sistemlerinin kullanıldığı günümüzde örneklerin uygun şekilde alınması ile bu oranlar artmaktadır. Fakat üremenin geç olması nedeniyle tanı konamadan hastalar kaybedilmektedir. İnvaziv kandida enfeksiyonlarının tanısı kan kültürü, serolojik olarak kandida mannan antijeni saptanması, histopatolojik preparatlarda kandida'ya ait hif, psöдохif veya blastokonidyumların görülmesi, radyolojik olarak özgül görüntülerin saptanması ve klinik bulguların varlığı ile konur (77,78). İnvaziv enfeksiyonlarda histopatolojik inceleme daha değerlidir.

Kandida enfeksiyonlarının standart laboratuvar tanısı için; klinik örneklerle mikroskopla direkt bakı, kültürden kandida türlerinin izolasyonu, tür düzeyinde tanımlanması, gerekmektedir.

Uygun yöntemlerle alınan klinik örneklerle uygulanan ilk işlem direkt bakıdır. Direkt bakı için; % 10'luk potasyum hidroksit (KOH), Gram, Giemsa, Wright, Metilen mavisi, Kalkoflor beyazı gibi boyalar ile hazırlanan preparatlar kullanılabilir. Doku örneklerinin incelenmesinde periyodik asit şif (PAS) ve metanamim gümüş boyaları kullanılır. Mikroskopik incelenmede tomurcuklanan maya hücrelerinin olması ve hifal formlarının görülmesi ve kültürde mayanın üretilmesi tanı koydurucudur. Kandidatürleri için seçici ve önerilen besiyeri sabouraud dekstrozu agar (SDA) besiyeridir. Ekim yapıldıktan sonra 25-37°C'de 48 saat bekletilir, mikroskopik ve makroskopik olarak incelenerek koloni morfolojisi ile tanımlanır (77,79). Kültürde daha ileri tanımlama için mısır unu-tween 80 agar besiyeri ya da pirinç özütü-tween 80 agar besiyeri gibi besince fakir bir ortamda mayaların oluşturdukları klamidosporelerin yapı ve yerleşimlerine göre tür düzeyinde tanımlamaya gidilir.

Galaktomannan, mannan antijeni ya da antimannan antikorlarının gösterilmesi de tanıda yüksek düzeyde etkinlik sağlayabilmektedir. *C. krusei* ve *C. glabrata* dışındaki kandidaların önemli bir metaboliti olan D-arabinitol konsatrasyonunun serum ya da idrar örneklerinde enzimatik-fluorimetrik ya da enzimatik-kolorimetrik yöntemlerle ölçülmesi tanıda oldukça önemlidir. Duyarlılık %83, özgüllük %91 civarındadır.

Son zamanlarda bazı kandida türlerinin soyutlanması ve tanımlanması için kromojenik besiyerleri kullanılmaya başlanmıştır (80). Ayrıca karbonhidrat asimilasyon, karbonhidrat fermentasyon ve üreaz testleri gibi biyokimyasal testler de kullanılmaktadır (81).

Patojen mantarlarda geleneksel yöntemlerle tanıda güçlükler nedeniyle, klinik materyallerden real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kandida DNA'sının belirlenmesi ve ELİSA ile antijenlerin tanımlanması önemlidir. Ancak maliyet ve teknik donanım yaygın kullanım için engel oluşturmakta, ayrıca yöntemlerdeki farklılıklar standardizasyon sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca pozitif PCR sonuçlarının; normal flora, kolonizasyon ve kontaminasyon gibi nedenlerin hangisinden kaynaklandığının anlaşılmaması tanıda sorun yaratmaktadır (82). Son yıllarda tanıda FISH (florasan in situ hibridizasyon), MALDITOF-M (akan kütle mikroskopisinin matriks yardımcı dezorpsiyon iyonizasyon zamanı) gibi gelişmiş yöntemler ile tür seviyesindeki belirlemek için süreyi kısaltmada yardımcı olur ve uygun antifungal tedavini daha erken seçimine izin vermektedir.

Günümüzde kandida türlerinin antifungal ilaçlara in vitro duyarlılığının saptanması amacıyla “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI) tarafından geliştirilmiş olan yöntem kullanılmaktadır (83).

II.9. Kandida Enfeksiyonları Tedavisinde Kullanılan Antifungal İlaçlar:

Kandida enfeksiyonlarında hızlı tanı, erken ve uygun antifungal tedavi mortaliteyi azaltmada çok önemlidir (84). İnvaziv kandidiyazdan şüphelenilen

hastaların tedavisi kan kültürleri sonuçları beklenmeden hemen başlatılmalıdır.

Kandidiyaz tedavisi için etkin olduğu gösterilen sistemik antifungal ajanlar dört majör kategoridedir; azoller, polyenler, ekinokandinler ve flusitozin (85,86).

1. Azoller

Azoller imidazol ve triazol olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. İmidazollerin kullanımı yüzeysel mantar enfeksiyonları ile sınırlı iken, triazoller hem yüzeysel hem de invazif mantar enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

Triazoller; flukonazol ve itrakonazol birinci jenerasyon; albakonazol, isavukonazol, ravukonazol, vorikonazol ve posakonazol ikinci jenerasyon olan gruptadır.

Flukonazol: Flukonazol *C. krusei* (intrensik dirençli) ve bazı *C. glabrata* suşları dışında bir çok kandida türüne etkindir. Biyoyararlanımı iyidir. Diğer azollerden farklı olarak proteinlere düşük oranda bağlanır, bu nedenle BOS dahil serum düzeylerinin %60-80'ine ulaşan oranlarda tüm doku ve sıvılara dağılır. Renal yolla atılır.

İtrakonazol: Flukonazole göre daha geniş etki spektrumludur. *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine etkinliği yoktur. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir.

Vorikonazol: İtrakonazol ve flukonazole göre daha geniş spektrumlu bir azoldür. Vorikonazol *C. krusei* ve *C. glabrata* dahil kandida türleri, *C. neoformans*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, dimorfik mantarlara karşı etkindir. Ancak *Zygomycetes* türlerine etkinliği yoktur. Hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Oral formülasyonu ile biyoyararlanımı %90'dan fazladır. BOS dahil dokulara dağılımı iyidir. Sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilir, bu nedenle ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Vorikonazolun %2'den azı idrarla atılır ve üriner sistem enfeksiyon tedavisi için kullanılmaz.

Posakonazol: Flukonazole dirençli kökenler dahil kandida türleri, amfoterisine dirençli *Aspergillus terreus* dahil *Aspergillus* türleri, *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* türlerine karşı etkindir. Sadece oral formu vardır. Karaciğerde metabolize olur.

2. Polyenler

Polyenler sistemik kullanılan antifungal ajanlardır. Amfoterisin B, nistatin ve pimarisin bu grupta yer alır.

Amfoterisin B bilinen en eski ve en geniş spektrumlu antifungal ilaç olarak bilinmektedir. Amfoterisin B, 1955 yılında Gold ve arkadaşları tarafından bir *Streptomyces nodosus* suşundan elde edilmiş ve 1960 yılında klinik kullanıma girmiştir (23). Mantarların hücre membranında bulunan ergostrole, geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve hücre mebranında porlar açılmasına neden olur. Bunun sonucu olarak membranın ozmotik bütünlüğü bozulur ve geçirgenliği artarak fungisidal etki gelişir. Amfoterisin B'nin *Candida spp.*(azol dirençliler dahil), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ve *Paracoccidioides brasiliensis* suşlarına etkinliği vardır. *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* ve *C. rugosa* suşları diğer kandida türlerine göre amfoterisin B'ye daha az duyarlıdır veya dirençlidir (3). Yapılan bir çalışmada *C. lusitaniae* ve *C. rugosa* suşlarının %5-20' sinin, *C. krusei* suşlarının %10-15'inin, *C. guilliermondii* suşlarının ise %5-10'unun amfoterisin B'ye dirençli oldukları belirtilmiştir (57). Amfoterisin B'nin klinik kullanımını kısıtlayan en önemli faktör yan etkilerdir. Özellikle klasik amfoterisin B'nin (AMB-d) nefrotoksisite potansiyelinin yüksek olması ve bu nedenle yüksek dozlarda kullanılamaması, daha az toksik ve daha yüksek dozlarda kullanılabilen amfoterisin B lipid içerikli formların geliştirilmesine neden olmuştur. Bu formlar;

Lipozomal amfoterisin B (L-AMB), amfoterisin B lipid kompleks (ABLC) ve amfoterisin B koloidal dispersiyondur (ABCD).

Nötropenik olmayan ve durumu stabil olan hastalarda klasik AMB 0,7-1 mg/kg/gün, ya da lipozomal amfoterisin B 3-5mg/kg/gün tercih edilmelidir. Bütün ciddi yan etkilerine, keşfinden bu yana geçen 40 yılı aşkın süreye ve kullanıma giren yeni antifungal ajanlara rağmen AMB, pek çok fungal infeksiyonun tedavisinde altın standart olma özelliğini korumaktadır (87).

Yan Etkiler:

1. Nefrotoksisite: Amfoterisin B deoksikolat doza bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Afferent renal arteriollere direkt vazokonstrüktif etkisi vardır. Hipopotasemi gelişebilir bu nedenle potasyum düzeyi takip edilmeli ve gereğinde replasmanı yapılmalıdır. Diğer nefrotoksik ajanlarla kullanılırken dikkat edilmelidir. Lipid formülasyonlarda bu yan etki olasılığı daha azdır.
2. İnfüzyona bağlı yan etkiler: İnfüzyona başladıktan 30- 45 dakika sonra titreme, ateş, takipne gelişebilir. Bu bulgular infüzyonun ilerleyen saatlerinde ve tekrarlayan infüzyonlar sonrası azalır.
3. Diğer yan etkiler: Bulantı, kusma ve iştahsızlık, flebit gelişebilir. Daha nadir görülen yan etkiler; trombositopeni, lökopeni, aritmiler (özellikle hipopotasemiye bağlı olarak), koagülasyon bozuklukları, hemorajik enterit, vertigo, ensefalopati, konvülziyonlar ve hemolizdir (23)

3. Ekinokandinler:

Ekinokandinler mantar hücrelerinin duvarında bulunan 1,3-β-D-glukan sentetaz enzimini inhibe ederek hücre duvarının yapısını bozarak hücre ölümüne neden olurlar. Azollere dirençli kandidatürleri dahil fungisidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungistatik etki gösterir. *Fusarium* veya *Scedosporium* türlerine etkili değildirler. Sonuç olarak kullanım alanları *Candida spp* ve *Aspergillus spp* enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlıdır. Aralarında farmakokinetik, farmakodinamik, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri

açısından küçük farklar olmakla birlikte, etki mekanizmaları ve spektrumları benzerdir (88).

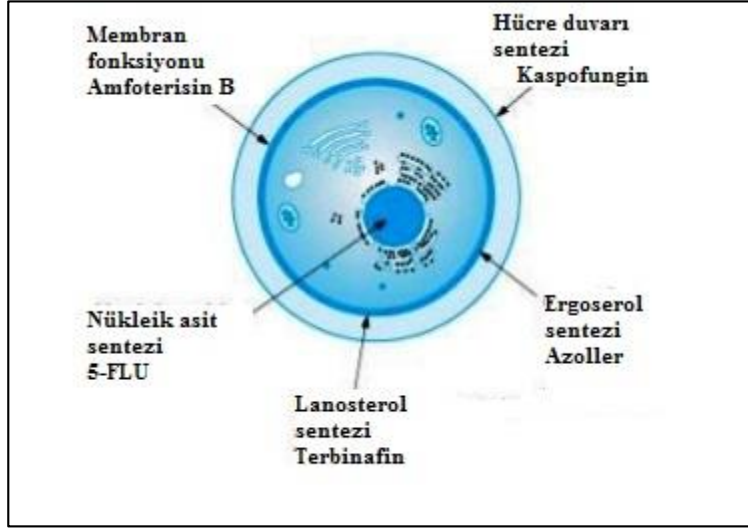
Kaspofungin: Yüksek oranda proteine bağlanır ($\geq 97\%$). Tüm organ ve dokulara dağılır. Kimyasal olarak doku ve kanda spontan yıkılım veya karaciğerde hidroliz ve N-asetilasyon sonucu parçalandıktan sonra idrar ve dışkıdan yavaşça atılır. Böbrek yetersizliği veya hafif karaciğer yetersizliğinde doz ayarlaması gerekmez. Başlangıçta intravenöz 70 mg yükleme dozuna takiben günde 50 mg dozlarla tedavi sürdürülmelidir.

Anidulafungin: Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Dolaşıma dağılımı son derece hızlıdır ve kimyasal yolla yavaş atılır. Karaciğer ve böbrek yetersizliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Mikafungin: Fekal yolla atılır. Karaciğer (hafif veya orta) ve böbrek yetersizliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur. Mikafungin akciğer, karaciğer, dalak ve böbrekte çok yüksek konsantrasyonlara ulaşırken BOS'da hiç saptanamamaktadır. Mikafungin in vitro olarak *Aspergillus* suşlarına etkisizdir.

4. Flusitozin:

Flusitozin 5-fluorourasilin deaminasyonu yoluyla DNA sentezinde rol alan timidilat sentetazın nonkompetitif inhibitörü olarak rol alır ya da anormal transkripsiyona neden olur. Monoterapi ile direnç gelişimi sıktır ve hızla ortaya çıkar. Bu durum kombine kullanımını gerektirir. *C.krusei* haricinde birçok kandida türü için geniş antifungal aktivite gösterir. Sadece oral formu mevcuttur. Yarı ömrü kısadır ve normal renal fonksiyonlu hastalarda 4x25 mg/kg dozda kullanılır. Flusitozin, nadiren kandida endokarditi veya menenjit gibi invaziv hastalığı olanlarda kombine olarak AMB ile birlikte verilebilir.



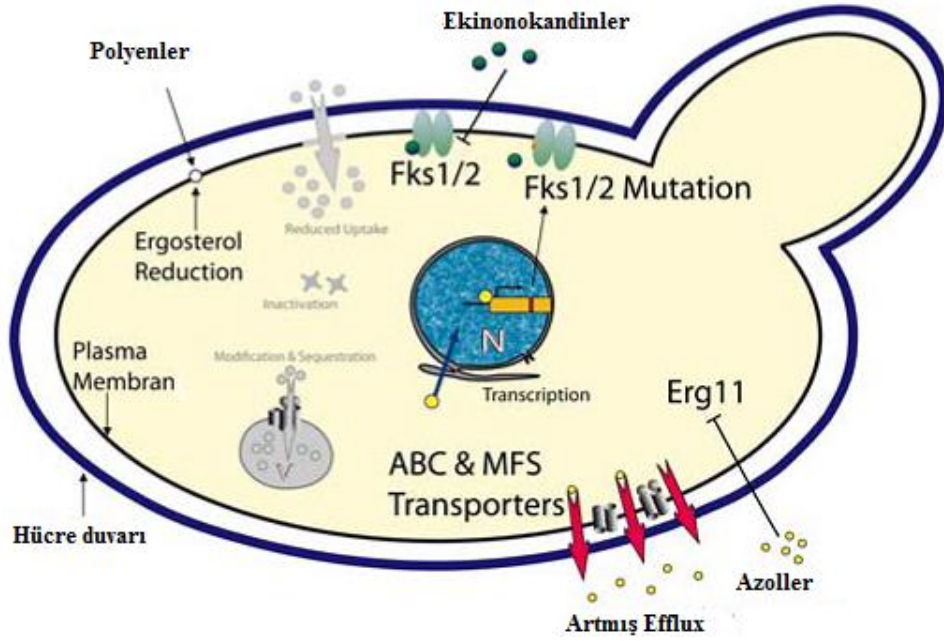
Resim 2. Antifungallerin hücreye etki mekanizmaları

5. Candida türlerinde antifungal ilaç direnci:

Azol derivelerine direnç: Azol grubu antifungallerin hedefi ERG11 geni tarafından kodlanan 14- α -demetilaz enzimidir. Azol direnci ilacın hücreye alımında ve pompa sistemlerinde bozukluk, genetik yapısal bozukluk ve ergosterol biyosentezinde değişiklik gibi farklı mekanizmalar ile ortaya çıkabilir (89).

Amfoterisin B direnci: Amfoterisin B'ye direnç; hedef membran lipidlerinin, özellikle sterollerin değişimi veya ergosterol miktarının düşmesi nedeniyle amfoterisin B'nin bağlanmasında bir azalma sonucu meydana gelmektedir. Amfoterisin B'ye intrinsek direnç, bazı *C. lusitaniae* suşlarında, sekonder direnç ise *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* suşlarında bildirilmiş olmasına karşın, nadirdir. Uzun yıllar intrinsek dirençli kabul edilen *C. lusitaniae* suşlarının çoğunun primer olarak amfoterisin B'ye duyarlı olduğu ve duyarlı fenotipten, dirençli fenotipe geçmesine yol açan bir mekanizmanın bulunduğu bildirilmiştir.

Ekinokandinlere direnç: Direnç gelişiminde FKS1ve FKS2 genlerindeki mutasyonlar sorumludur. Bu genler 1,3-β-D-glukan sentetaz enzimini kodlamaktadırlar. Ekinokandinlerin diğer kandida türlerine göre *C. parapsilosis* suşlarında minumum inhibitör konsantrasyonu yüksek olmasına karşın etkinliği mevcuttur. Glukan sentazın FKS1 tarafından kodlanması nedeniyle *C. albicans* ve *A. fumigatus* türlerinde, bu genlerdeki bozukluklar ya da mutasyonların dirence yol açabildiği belirtilmiştir.



Resim 3. Antifungallerin direnç mekanizmaları

Fransa Mantar Çalışma Grubu 2441 kandidemik hastada daha geniş bir çalışma yapmıştır. Önceden flukonazol veya kaspofungine maruz kalmanın ilaç duyarlılığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Flukonazole *C.glabrata* ve *C.krusei*'nin duyarlılık oranında azalma, kaspofungin için *C.glabrata*, *C. krusei* ve *C.tropicalis*'te duyarlılık azalması gözlenmiştir.

İnvaziv kandida enfeksiyonu olanlarda yapılan altı yıllık bir surveyans çalışmasında *C.tropicalis* suşlarında kaspofungin duyarlılık oranı mikafungin ve anidulofungine benzer olarak %99,9 olarak saptanmış (90). Bunun yanısıra bir çalışmada da 2001'den 2007'ye kadar kan kültürlerinden tanımlanan kırk

C.tropicalis suşundan üçü hematolojik malignitesi olan ve eş zamanlı kaspofungin tedavisi almakta olan-profilaktik veya tedavi amaçlı- hastalardan identifiye edilmiş (91).

6. Kandida Enfeksiyonları Tedavisi ile İlgili Rehberler

Farklı ulusal ve uluslararası rehberler göre kandida enfeksiyonları tedavisinde kullanılacak antifungal ajanlar için kanıt düzeyi ve endikasyonlar farklılık gösterebilmektedir.. Bu rehberlerde kullanılan önerme ve kanıt düzeyi tanımları tabloda belirtilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Önerme ve kanıt düzeyleri

Önerme Düzeyleri
A Etkinlik ve klinik yarar için güçlü kanıt Kuvvetle önerilir
B Etkinlik için güçlü ya da orta kanıt ama klinik yarar için sınırlı kanıt- Genelde önerilir
C Etkinlik için yetersiz kanıt, veya etkinlik yan etki yada maliyet açısından yeterli değil- Opsiyonel
D Etkinliği karşı veya istenmeyen etki yönünde orta derecede kanıt- Genelde önerilmez
E Etkinliği karşı veya istenmeyen etki yönünde güçlü kanıt- Asla önerilmez
Kanıt Düzeyleri
I -Bir ve ya daha fazla randomize kontrollü çalışma
II -Bir ve ya daha fazla iyi dizayn edilmiş ancak randomizasyonu olmayan, kohort ya da vaka-kontrol analitik çalışma
III -Otör görüşü, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman komite raporları

Rehberler geniş kapsamlıdır. Ülkemizde klinik pratikte genelde IDSA (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) ve ECIL (Lösemide Enfeksiyonlar Avrupa Konferansı) rehberine uyulmaktadır.Nötropenik olan/olmayan erişkin hastalarda ve çocuk hastalarda kandidemi,invaziv kandidiyaz, akut ve kronik

dissemine kandidiyaz, özefageal kandidiyaz gibi değişik tipte kandida enfeksiyonları tedavisinden bahsedilmektedir (86,92). Aşağıdaki tablolarda bu rehberlerden alınan invaziv kandidaz tedavi önerileri belirtilmiştir (Tablo 6)

Tablo 6. Rehberlerin antifungal önerileri

Rehberler/Antifungaller	IDSA	ECIL-4	ESCMID*
	Kandidemi/Invaziv kandidiyaz (Erişkin nütropenik olmayan hasta)		
L-AMB	A-I		B-I
ABLC	A-I		C-II
ABCD	A-I		D-II
AMB-d	A-I		D-I
Rehberler/Antifungaller	IDSA	ECIL-4	ESCMID*
	Kandidemi/Invaziv kandidiyaz (Erişkin nütropenik olmayan hasta)		A-I
Mikafungin	A-I		A-I
Flukonazol	A-I		C-I
Vorikonazol	A-I		B-I
AMB+ Flukonazol			D-I

*Avrupa Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Derneği

IDSA önerilerine göre invaziv kandidiyaz tedavisinde flukonazol, yakın zamanda azol kullanılan veya kliniği ağır olan hastalarda ekinokandin tercih

edilebileceği belirtilmektedir. Amfoterisin B'nin lipozomal ve deoksikolat formu da alternatif seçenekler arasındadır.

Gastrointestinal perforasyonu olan hastaların yaklaşık %20'sinin kültüründe kandida saptanmaktadır (93). IDSA; 2009 yılı komplike intraabdominal infeksiyonlar rehberinde, kanser için yeni immünsüpresif tedavi alan, perforasyonu olan, nakilli, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan, postoperatif veya tekrarlayan intraabdominal infeksiyonu olanlar gibi yüksek riskli hastalarda preemtif antifungal tedavi yaklaşımı önerilmektedir (94,95).

Kandida peritonitli hastalarda antifungal tedavinin süresi henüz belirlenmemiştir. Tedavi süreleri değişkenlik gösterebilmekle beraber kandidemi tedavi süresi son kan kültüründen itibaren 14 gün olarak belirtilmektedir (94). Kandida peritonitinde belirlenmiş bir tedavi süresi bulunmamasına rağmen, tüm rehberler uzatılmış tedaviyi önermektedir. Ayrıca antimikrobiyal tedavinin başarısı iyi ve zamanında yapılan cerrahi kaynak kontrolüyle birlikte mümkündür.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III.1. Hayvan grupları ve sayıları

Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 10-12 haftalık, her biri 20-25 g olan erkek fareler kullanıldı. Çalışma boyunca hayvanların standart besin ve barınma gereksinimlerine özen gösterildi. Hayvanların yer ve besinlere alışması için her uygulama öncesinde birkaç gün gözlemlendi.



Resim 4: Farelerin yaşam koşulları

Kaspofungin (1 mg/kg/gün, 2 mg/kg/gün, 5 mg/kg/gün) ile amfoterisin B'nin (0,5 mg/kg/gün, 1 mg/kg/gün, 2 mg/kg/gün) etkinliği üç farklı grup oluşturularak değerlendirildi (7,15). Gruplardaki fare sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olabilmesi için yedi olarak belirlendi. Buna göre her biri 7 hayvandan oluşan toplam 8 grup oluşturuldu (kontrol ve tedavi verilmeyen grup da dahil) (Tablo 7).

Tablo 7 . Antifungal tedavi değeriendirilmesi için oluşturulan hayvan grupları.

Gruplar		Hayvan sayıları
Grup 1	1.Kontrol	7
Grup 2	2.Kontrol (Tedavi verilmeyen)	7
Grup 3	Kaspofungin (CAS)1 mg/kg/gün	7
Grup 4	Kaspofungin (CAS) 2.0 mg/kg/gün	7
Grup 5	Kaspofungin (CAS) 5.0 mg/kg/gün	7
Grup 6	Amfoterisin B (AMB) 0.5 mg/kg/gün	7
Grup 7	Amfoterisin B (AMB) 1.0 mg/kg/gün	7
Grup 8	Amfoterisin B (AMB) 2.0 mg/kg/gün	7

Kontrol gruplarının birincisi sadece ortam koşullarında gözlemlendi; 2.kontrol grubu ise enfekte edildi, ancak antifungal tedavi verilmedi. Toplam 56 fare kullanıldı.

III.2. *Candida tropicalis* suşu ve enjeksiyonu

Fareleri enfekte etmek için kullanılan suş, yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve periton diyalizine girmekte olan bir hastanın periton sıvısında üremiş flukonazole dirençli bir *Candida tropicalis* izolatu idi. Bu izolatın amfoterisin B ve kaspofungin MİK değeri CLSI tarafından önerilen değeri göz önünde bulundurularak duyarlı saptandı. Bu suş -70°C kriyobankda stoklandı. Ön çalışmaları ve asıl çalışma öncesinde bu *C. tropicalis* suşu canlandırılarak taze kültürleri hazırlandı. Test edilen *C. tropicalis* suşunun flukonazol için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri

2 mcg/mL, vorikonazol için 0.25 mcg/mL, itrakonazol için 0.064 mcg/mL, amfoterisin B için 3mcg/mL olarak saptandı.

Farelerde hem yaşam süresi hem de dokudaki mantar konsantrasyonunun azalması açısından antifungal etkinliği araştırabilmek için, farelerin invaziv kandidiyazis oluşturduktan sonra hemen ölmeyen belli bir süre yaşamaları gerekir. Bu nedenle çalışmaya başlamadan önce optimal infektif dozu belirlemek için ön çalışmalar yapıldı. Anlamlı bir mortalite oluşturmaksızın, hayvanların %95'inde peritonit oluşturacak doz belirlendi. Hayvanların genel durumunda bozulma olması, ex olması ve sonrasında organlarına bakıldığında etkenin görülmesi peritonit kliniği açısından anlamlı sayıldı. Stoklardan hazırlanan taze kültürlerden 3-5 koloni alınıp, 10 ml distile steril suda süspansiyon hazırlandı. Her deney aşamasından önce bu stok suşu Sabourau dekstrozu broth (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) besiyerinde 37°C'de bir gece inkübe edildi Literatür taranarak benzer çalışmalarda dozlar belirlendi. Bu veriler ışığında ön çalışmalarda hazırlanan değişik konsantrasyonlardaki kandida süspansiyonları ile fareler intraperitoneal yol ile enfekte edildi (5×10^5 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9). Buna göre hayvanlarda anlamlı bir mortalite oluşturmaksızın peritonit oluşturabilecek en uygun enfekte doz 1×10^8 cfu/ml olarak belirlendi. Koloni sayımı Thoma lamında yapıldı.

Gruplardaki farelere enfekte doz olarak belirlenen 1×10^8 cfu/ml miktarında *C.tropicalis* suşu intraperitoneal yolla uygulandı.



Resim 5. Farelerin intraperitoneal yolla enfekte edilmesi

III.3. Antifungal tedavi

Bu deneysel çalışmada kullanılan antifungal ilaçlar geniş spektruma sahip olan kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B'dir. Bu ilaçların piyasada bulunan formlarından : Kaspofungin (Cancidas: Merck Sharp & Dohme) ve Lipozomal amfoterisin B (Ambisome; Gilead) kullanıldı.

Kaspofungin (1 mg/kg/gün, 2 mg/kg/gün, 5 mg/kg/gün) ile amfoterisin B'nin (0,5 mg/kg/gün, 1 mg/kg/gün, 2 mg/kg/gün) etkinliği üç farklı tedavi dozunda bakıldı (7,15).

Antifungal etkinliği değerlendirmek için, dokuda kandida yoğunluğunun kantitatif olarak değerlendirilmesi ve sağ kalım oranı (fareler 21 gün boyunca enfeksiyon bulguları açısından) gözlemlendi.

III.4. İzlem ve sonuçların değerlendirilmesi

Daha önce belirlenmiş olan enfekte dozun 1ml süspansiyon halinde intraperitoneal yolla enfekte edilmesinden 48 saat sonra gruplara uygun olarak planlanan dozlarda antifungal 7 gün boyunca intraperitoneal yolla verildi. 14 günlük izlem periyodu sonunda servikal dislokasyon yapılarak organlarından

periton ve dalak aseptik olarak alındı. Her bir organ 5 ml sıvı SDA besiyerinde bekletildi. Bir gece inkübasyonun ardından steril öze yardımı ile SDA'ya 26°C ve 37°C etüvde inkübe edilmek üzere iki ayrı plağa ekildi. 48 saatlik inkübasyonun ardından koloni sayısı değerlendirildi.

III.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Veriler SPSS for Windows 13.0 paket programında değerlendirildi. Doku tipi (periton/doku) ve ısı düzeyine (26°C/37°C) göre koloni sayısı ortanca (min-maks) değerleri ve % dağılımları şeklinde 2 ayrı şekilde sunuldu. İkili grup ortanca değerleri arasındaki farklılık Mann Whitney U testi kullanılarak, iki grup yüzdeleri arasındaki farklılık ise Fisher'in kesin χ^2 testi ile değerlendirildi. Çift yönlü alternatif hipotezler kuruldu. Tüm analizler için $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Hesaplama sırasında hatalı olabilecek değerler çalışmaya alınmadı.

IV.BULGULAR

İntraperitoneal yolla *C.tropicalis* suşunun uygulanıp tedavi verilmesinin ardından farelerin sakrifikasyonu yapılarak inkübasyon sonrası plaklardan dokulardaki koloni sayımı yapılmıştır. Fare sayısı 7 olduğu için ortanca ve yanısıra gruplardaki koloni sayıları minimum (MIN) ve maksimum (MAX) olarak hesaplanmıştır

Tablo 8. Plaktaki koloni sayılarının ortanca ve minimum-maksimum değerleri

	26°C		37°C	
	PERİTON	DOKU	PERİTON	DOKU
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)
Amfoterisin B 1gr (AMB1)	0 (0-2)	0 (0-9)	0 (0-0)	0 (0-1)
Amfoterisin B 2gr (AMB2)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Amfoterisin B 5gr (AMB5)	0 (0-1)	0 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-3)
Kaspofungin 0,5gr (CAS0,5)	0 (0-11)	0 (0-2)	0 (0-7)	0 (0-4)
Kaspofungin 1gr (CAS1)	0 (0-0)	0 (0-6)	0 (0-7)	0 (0-3)
Kaspofungin 5gr (CAS5)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)
Tedavisiz grup (KONTROL)	5 (2-12)	0 (0-4)	5 (0-12)	1 (0-14)

***Mann-Whitney U**

26°C periton $p \leq 0,005$: AMB 5- KONTROL, AMB 1- KONTROL, CAS 1- KONTROL

26°C periton $p \leq 0,001$: AMB 2- KONTROL, CAS 5- KONTROL

26°C periton $p \leq 0,05$: CAS 0,5- KONTROL

37°C doku $p \leq 0,05$: AMB 2- KONTROL, CAS 5- KONTROL

Kontrol grubu ile antifungal grup arasında üreme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Antifungal grupları kendi içlerinde farklı konsantrasyonlarda üreme durumuna göre değerlendirildiğinde konsantrasyon arttıkça üremenin azaldığı, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin grupları birbiriyle karşılaştırıldığında lipozomal amfoterisin B grubunda üreme oranı daha az saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin tedavisi alanlarda doza bağlı anlamlı bir fark izlenmedi. Tedavi alan gruptaki farelerdeki üremelere göre *C.tropicalis* peritoniti tedavisinde kullanılan her iki ilacın da arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 9. Periton ve dokudaki üreme yüzdeleri

%	26°C		37°C	
	PERİTON	DOKU	PERİTON	DOKU
Amfoterisin B 1gr (AMB1)	42,9	42,9	0,0	14,3
Amfoterisin B 2gr (AMB2)	0,0	0	0,0	0,0
Amfoterisin B 5gr (AMB5)	16,7	28,6	14,3	14,3

Kaspofungin 0,5gr (CAS0,5)	14,3	28,6	42,9	14,3
Kaspofungin 1gr (CAS1)	0	28,6	14,3	28,6
Kaspofungin 5gr (CAS5)	0,0	14,3	14,3	0,0
Tedavisiz grup (KONTROL)	100	42,9	85,7	57,1

***Fisher testi**

26°C periton $p \leq 0,005$: AMB 5-KONTROL, CAS 0,5-KONTROL, CAS 1-KONTROL

26°C periton $p \leq 0,001$: AMB 2-KONTROL, CAS 5-KONTROL

37°C periton $p < 0,05$: AMB 5- KONTROL, CAS 5- KONTROL

37°C periton $p \leq 0,005$: AMB 1-KONTROL, AMB 2-KONTROL

V. TARTIŞMA

Son 30 yıldır kandida türlerine bağlı invaziv fungal enfeksiyonlarda diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da olduğu gibi belirgin artış gözlenmektedir (94). İnsidansındaki artışta cerrahi girişim sayısı, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artışın da önemli rolü vardır. Aynı zamanda HIV virüsü insidansının artması, organ transplantasyonu ve protez implantasyonu gibi cerrahi işlemler, ileri yaşam desteğinde kullanılan tedavi modaliteleri artan kandida enfeksiyonlarında önemli bir yer tutmaya devam etmektedir (11).

Genellikle kandidemi şeklinde görülen invaziv kandidiyaz %36-43 arasında değişen mortalite oranlarına neden olmaktadır (95). Avrupa'da, 17 ülkeden 1417 yoğun bakım ünitesinin verilerinin toplandığı EPIC II (*European Study on the Prevalence of Nosocomial Infections in Critically ill Patients*) çalışmasında tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının %19'unun fungal enfeksiyonlar olduğu, bunun % 17'sini invaziv kandidiyazın oluşturduğu bildirilmiştir (96).

Kandidemi ve invaziv kandidiyaz için halen en sık sorumlu mikroorganizma *C.albicans* olarak görülse de son 20 yılda bazı hasta gruplarında etken olarak albicans dışı kandida türlerine doğru kayma olduğu rapor edilmiştir (96). Bu durumun flukonazolün tedavi ya da profilaksi amaçlı kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Non-albikan kandida türlerinden biri olan *C.tropicalis*'teki artış (%4'ten %20'ye) özellikle lösemi, onkoloji ve yoğun bakım ünitesi hastalarından alınan kan kültürlerinde tespit edilmiştir.

2005 yılında yapılan Artemis Global Antifungal Sürveyans çalışmasında, 1997 - 2003 tarihleri arasında 39 ülkeden, 127 merkezden, 134715 kandida izolatu ve klinik verileri toplanmıştır. Klinik örneklerden izole edilen sayının her yıl artmaya devam ettiği görülmüştür. Ayrıca immünsüpresif hasta sayısının dünya genelinde artması nedeniyle bu türlere daha önce enfekte ettiği

görülme kandidate türlerinin de eklendiği görülmüştür. *C. albicans* görülmeye sıklığında %11 gibi bir gerileme saptanmış, ancak buna rağmen en sık (%66.2) karşılaşılan kandidate türü olarak kalmaya devam etmiştir. Aynı çalışmada, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* görülmeye sıklığının ise sırasıyla %2.9 ve %3.1 oranında arttığı saptanmıştır. *C. albicans*'dan sonra en sık görülen türler *C. glabrata* (%10.2), *C. tropicalis* (%6.3) ve *C. parapsilosis* (%5.6) olmuştur (97).

Phaller ve ark.'nın; Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa ve Güney Amerika'yı kapsayan 34 merkezde yaptıkları SENTRY çalışmasında tespit ettikleri 306 kandidemi etkeni içerisinde *C. albicans* oranı; ABD'de %56, Avrupa ve Kanada'da %53, Latin Amerika ülkelerinde %41 olarak belirlenmiştir. Albicans dışı *Candida* oranı; ABD'de %44 iken Latin Amerika ülkelerinde %59'a kadar çıkmıştır. Aynı çalışmada *C. tropicalis* oranı; ABD'de %11, Avrupa'da %7, Latin Amerika'da %17 olarak saptanmıştır (98).

ABD'de daha sona 2004 -2008 yılları arasında yapılan ve 2019 hastayı kapsayan bir çalışmada en sık izole edilen kandidemi etkeni *C. albicans* (%45,6) olmuştur. Bununla birlikte kan kültürlerinde albicans dışı *Candida* türlerinin daha sık olduğu görülmüştür (%54,4). Albicans dışı *Candida* izolatlarında %26 ile *C. glabrata* birinci sırada yer alırken, bunu sırasıyla *C. parapsilosis* (%15.7), *C. tropicalis* (%8.1) ve *C. krusei* (%2.5) takip etmiştir (99).

Ülkemizde 1994 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde; kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak *C.albicans*'ın oranı en yüksek olan tür olarak belirlenmesinin yanı sıra *C.tropicalis* oranının da %5,5 ile 20 arasında olduğu rapor edilmiştir (70,71,100-103). Dizbay ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise *C.parapsilosis* %77,1 olarak en yüksek oranda izole edilen tür olarak saptanmıştır (104).

Goldani ve arkadaşlarının Ocak 1996 ve Aralık 1999 tarihleri arasında saptadığı 101 kandidemi olgusunun 27 (%26,7)'sinde *C.tropicalis*'in etken olduğu bildirilmiş (105). Bu olguların özellikleri irdelendiğinde ortalama yaş 32, 22 hastanın (%82,6) SVK'i olduğu ve hastaların hepsini en az 14 gündür geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü olduğu belirlenmiş. Granülositopeni gelişimden sonra ortalama fungemi gelişme süresi 12 gün olarak saptanmış.

14 hastada (%52) antifungal profilaksi (flukonazol) almaktayken fungemi gelişmiş ve yine 14 hastada (%52) yoğun bakımda yatış öyküsü mevcut ve aynı sayıda hastada altta yatan hemato-onkolojik bir hastalığının olduğu belirlenmiş.

Kandidiyaz gelişiminde etkisi olabilecek olası risk faktörleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fungal enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayan birçok konak faktörü vardır. Bu faktörler içinde; mukozit, antibiyotik kullanımı, radyasyon tedavisi, immünsüpresif ajan kullanımı, yoğun bakım ünitesinde bulunma, malnütrisyon ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu sayılabilir (106).

Schelenz S ve ark.'nın 2008'de yayımladıkları çalışmalarında cerrahi yoğun bakım ünitesinde kalanlar özellikle yanık ve travma hastaları ile yenidoğan üniteleri kandida enfeksiyonları açısından yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. İnvaziv kandida enfeksiyonları için bilinen risk faktörleri; kandida türleri ile kolonizasyon, uzamış hastanede kalış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter kullanımı, geçirilmiş cerrahi (özellikle abdominal cerrahi) ve lipid içeren solüsyonlar ile parenteral beslenme olarak bildirilmiştir (107).

Pappas ve ark. (108) ile Verduyn Lunel ve ark. (106) yaptıkları çalışmalarda invaziv kandidoz gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörlerini; yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmak, yüksek APACHE II skoru, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter varlığı, parenteral nütrisyon tedavisi, nötropeni, diabetes mellitus, immünsüpresif ilaç kullanımı, kanser ve kemoterapi tedavisi, ciddi akut pankreatit, birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu, cerrahi girişim (özellikle abdominal ve üst gastrointestinal sistem cerrahisi), transplantasyon olarak belirlemişlerdir.

Retrospektif yapılan bir çalışmada 6 yıl izlenen kanser hastalarında *C.tropicalis* fungemisi için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kırküç hasta ele alınmış. Eş zamanlı olarak *C.albicans* fungemisi olan 148 hasta ile

risk faktörleri karşılaştırılmıştır. *C.tropicalis*'e bağlı fungemi görülen hastaların çoğunda (%44) altta yatan hastalık hematolojik malignite iken, *C.albicans* fungemisi saptanan hastalarda en fazla oran (%76) solid organ tümörlü hastalarda saptanmıştır. Yine *C.tropicalis*'in etken olduğu hastalarda nötropeni sıklığı fazla saptanmış ve son 30 gün içinde ampirik veya profilaktik antifungal kullanımının daha çok olduğu izlenmiştir (109).

Deneysel bir çalışmada, fareler 10^6 CFU/ml miktarında intravenöz yolla verilen *C.tropicalis* suşu ile enfekte edilmiş (110). Sağkalım oranları değerlendirilmiş. Patojenitesinde *C.albicans* ile farklı olan sükröz aktivitesinin etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda 10^8 CFU/ml dozunda *C.tropicalis* peritonit oluşturmak için yeterli bulunmuştur.

Fungal peritonit tanısı zordur ve öncelikle klinik şüpheyeye (özellikle antibiyotik tedavisine yanıtız ve predispoze faktörleri olan olgularda) dayanır. Çünkü bakteriyel enfeksiyonlarla benzer semptomlar ortaya çıkmaktadır (5). Peritondan hematojen yayılım olabilir. Sekonder peritonitlerde kandida insidansı çoğunlukla kaynağına bağıdır (111). Bazı yazarlar kandida türlerinin sekonder ve tersiyer peritonitlerde en sık görülen birinci ya da ikinci sıradaki etken olduğunu bildirmişlerdir (111,3-5). Sandven ve arkadaşları, apandisit tanısı almayan 82 sekonder peritonitli hastanın toplum kaynaklı olanlarını da dışladığında etken olan kandida türlerini %45 oranında saptamıştır (111,7). Peritonit tanılı 120 hastayı içeren bir çalışmada etkenler içinde kandida türlerinin oranı %12 olarak saptanmıştır (111,6). Montravers ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 271 yoğun bakım hastasının 93'ünde kandida peritoniti saptanmıştır. Bu hastaların 73'ünü nozokomiyal peritonit oluşturmuş ve sadece 2 olguda etken *C.tropicalis* olarak tanımlanmıştır (2). Mortalite oranının izole edilen kandida türüne göre değişmediği görülmüştür. Periton diyalizi hastalarında da nadir- %3-6 oranında- görülmesine rağmen bakteriyel peritonitten daha ölümcül seyir izlediği görülmektedir (3).

Peptik ülser perforasyonuna bağlı peritonit gelişen 62 hastanın irdelendiği bir çalışmada fungal peritonite bağlı ölüm oranı %21,7 olarak en yüksek düzeyde saptanmıştır (112).

Çalışmamızda kullandığımız deneysel modelde deney öncesi farelere herhangi bir immünsuprese ajan verilmemiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada *C.tropicalis* suşu ile enfekte edilmeden önce siklosporin ve 5-florourasil tedavisi verilen fareler posakonazolün parçalı ve tek doz rejimi ile tedavi edilmiş; her iki tedavinin de sağkalım süresini uzattığı saptanmış (113). Yine başka bir çalışmada siklofosamid verilen farelerde mikafungin etkinliği araştırılmış (114)

Non-albikan kandida enfeksiyonları mortalitesi *C.albicans* ile benzer olmakla beraber; grup içi türler karşılaştırıldığında en düşük mortalite oranı *C.parapsilosis*'te, en yüksek mortalite oranı ise *C.tropicalis* ve *C.glabrata*'da saptanmıştır. Yine bu çalışmada, özellikle nötropeni ve kemik iliği transplantı *C.tropicalis* için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4). Kandida peritoniti olan 93 yoğun bakımda yatan hastanın yer aldığı bir çalışmada mortalite oranı %38 olarak bildirilmiş (2).

Albicans dışı kandidemi enfeksiyonlarının gelişiminde, *C. krusei* ve *C. glabrata* için azol profilaksisi, *C. tropicalis* için nötropeni, lösemi ve kemik iliği transplantasyonu, *C. parapsilosis* için vücutta yabancı cisim, yenidoğan ve hiperalimentasyon risk faktörü olarak tanımlanmıştır (115,116).

Özellikle yoğun bakımlarda enfeksiyon/kolonizasyon ayrımı yapılması güçtür. Kandida kolonizasyonu, ağır hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, geçirilmiş cerrahi (özellikle gastrointestinal sistem), diyaliz, santral venöz kateter, total parenteral beslenme, YBÜ'de yedi günden uzun süreli yatış invaziv mantar enfeksiyonları için risk faktörleridir. YBÜ'de kandida enfeksiyonlarını erken tanıyabilmek için kandida kolonizasyonu, mannan antijeni, antimannan antikoru, 1-3 beta-D-glukan antijeni, moleküler testler gibi mikrobiyolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Ancak bunların hiçbiri tek başına yeterli olmamaktadır (94).

Antibiyotik kullanımı normal florayı baskılayarak, özellikle gastrointestinal sistemde kandida cinsi mayaların çoğalmasına elverişli bir ortam hazırlar. Ayrıca, bazı antibiyotiklerin, kandida türlerine karşı nötrofillerin gösterdiği etkinliği azalttığı belirtilmektedir. Örneğin, tetrasiklin, doksisisiklin ve aminoglikozidler, kandidanın nötrofiller tarafından fagozitozunu azaltırken, sülfonamidler, nötrofillerin kandidayı hücre içinde öldürme işlevini azaltmaktadırlar (117).

Abdominal cerrahi uygulanan ve bunun yanında antibiyotik kullanmakta olan hastalarda, hem gastrointestinal sistemde kandidaların aşırı çoğalması hem de gastrointestinal sistemin mukozal bütünlüğünün bozulması nedeniyle kandidanın disseminasyonu riskinin arttığı belirtilmektedir (118).

Kandida türlerinde flukonazol direnci, çeşitli kaynaklarda %5 ile %56 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (119,120,121). *Artemis Global Antifungal Sürveyans* çalışmasında 1997-2003 yılları arasında, kandida klinik izolatları arasında flukonazol direncinde artış saptanmıştır.

Flukonazol direnci; *C. albicans*'da % 0,8'den % 1,5'a, *C. tropicalis*'de % 3'den % 6,6'ya, *C. parapsilosis*'de ise %2'den % 4,2'ye çıkmıştır.

Brezilya'da yapılmış 212 kandida izolatının ele alındığı bir çalışmada *C.tropicalis* %17,9 oranında izole edilmiş olmakla birlikte azollere direnç oranı yüksek saptanmıştır (122).

Diekema ve ark. (123) çalışmasında, flukonazol direnci *C. albicans* için %3, *C.glabrata* için % 10, *C. tropicalis* için % 7 olarak bulunmuştur.

Phaller ve ark.'nın 2008-2009 yılında yaptığı SENTRY çalışmasında 1752 *Candida* spp. izolatu değerlendirilmiş ve genel olarak, flukonazol direnci YBÜ'deki izolatlarda % 5, diğer bölümlerde % 4,4 olarak saptanmıştır. *C. glabrata* azol ve ekinokandin direnci olan tek tür olarak belirlenmiştir (124). 2007-2013 yılları arasında 2403 kandida türünün değerlendirildiği bir çalışmada %7,5 oranında saptanan *C.tropicalis*'in MİK değerindeki artış flukonazol kullanımı ile ilişkili bulunmuş (125).

Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında Özbek ve arkadaşlarının 2009-2010 yılları arasında üçü periton 55 örnekte soyutlanan kandida direnç

paterni değerlendirildiğinde flukonazole %1,81, vorikonazole ise %3,63 oranında direnç saptandı. Amfoterin B'ye direnç gözlenmedi (126). Kuzucu ve arkadaşlarının 1 yıllık kan kültüründen soyutlanan 23 kandida türünün identifiye edildiği çalışmasında ise flukonazol duyalılık oranı düşük bulunmuş (127).

Peritonit tedavisinde kullanılan amfoterisin B lipozomal formunun avantajı klasik formundan daha iyi tolere edilebilir ve nefrotoksisite etkisinin daha az olmasıdır. Ekinokandin grubundan olan kaspofungin ise kandida türlerine fungisidal etki gösterirken amfoterisin B'den daha iyi tolere edilir (6). Her iki molekülün de genelde tüm kandida türlerine karşı antifungal duyarlılığı mevcuttur (7,128). Çalışmamızda kullanılan *C.tropicalis* suşu duyarlılığı da bu iki ilaç için deney öncesi test edilmiştir. Enfeksiyon bulgusu olan, kan veya herhangi bir kültürde kandida türü izole edilen 224 hastanın ele alındığı bir çalışmada, invaziv kandidiyaz tedavisinde, özellikle kandidemi varlığında kaspofunginin de en az amfoterisin B kadar etkin olduğu belirtilmiştir (129). Fakat *C. albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.tropicalis*'te ekinokandin direncinin artmaya başladığı bildirilmiştir (65).

Daha önce de bahsedildiği gibi *C.tropicalis*'in görülme oranının yüksek olduğu hematolojik malignansili hastalardan AML tanılı ve ateş yüksekliği mevcut olan bir hastanın kan kültüründen izole edilen *C.tropicalis* suşunun kaspofungin MİK değeri >4mg/l (dirençli) olarak saptanmıştır (130)

Kandida türleri 26-37°C arasında üreyebilme özelliğine sahiptir. Tüm patojen kandida türleri 37 derecede iyi üremekle birlikte bu ısı özellikle *C.albicans* ve *C.tropicalis* gibi iki virulan tür için suboptimaldir (28,29). Yine bu iki türün çoğalma hızı bir saatin altındadır. *C.tropicalis* 25 derecede 2 günlük inkübasyon sonunda ancak ince bir pellikül oluşturur (131). Çalışmamızda da 26 ve 37 derecede her ikisinde de iyi üreme saptanmakla beraber 26°C'de tedavi alan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Dokuda ise hem 26°C hem 37°C'de *C.tropicalis* üreme miktarında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Adiloğlu ve ark. (132), kandida izolatlarında amfoterisin B direncini %2.6 olarak saptamış. Aydın ve ark. (133), *C. kefyr* ve *C. lusitaniae* suşlarında amfoterisin B direnci bildirmiş, Nolte ve ark. (134) iki lösemi hastasında *C. albicans*'da flukonazol ve amfoterisin B direncini göstermiştir. Türkiye'deki bazı merkezlerden ve dünyanın çeşitli yerlerinden % 2'lerden % 20'lere varan oranlarda amfoterisin B direnci bildirilmiştir. Çalışmamızda da üç ayrı dozda kullanılan amfoterisin B her grupta etkin bulundu.

Çalışmada kullanılan *C.tropicalis* suşu patojenitesi kanıtlanmış bir hastadan izole edilmişti. Hastada olduğu gibi deneysel modelimizde de farelerde enfeksiyon oluşumunu kanıtlayan en önemli veri, enfekte edilen fakat tedavi verilmeyen kontrol grubu ile tedavi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasıydı.

2010 yılında Brezilya'da farelerde yapılan deneysel çalışmada *C.dublinensis* ile diğer kandida türleri virulansı karşılaştırılmıştır. Fareler inokülasyon sonrası kandida suşu ile intravenöz yolla enfekte edilmiş ve 6.saat, 3-7-14-21.günde organlardaki miktarları değerlendirmiştir (135). *C.tropicalis* 21.günde karaciğerde saptanmamış olup böbrekte saptanacak düzeyde mevcuttu. *C.tropicalis* de *C.dublinensis*'e benzer olarak *C.albicans* ile enfekte gruba göre sağkalım süreleri daha uzun saptandı. Bu çalışmada da ele alındığı üzere izlemin 7.gününden sonra *C.tropicalis* doku konsantrasyonu beyin harici diğer dokularda azalmakta ve 14. günden sonra özellikle dalakta saptanamayacak düzeye inmektedir. Bu da çalışmamızda yer alan farelerin bazılarında dalakta üreme saptayamamızı desteklemektedir.

Arendrup ve arkadaşlarının yaptığı toplam 207 fareyi ve sekiz kandida türünün kapsama alındığı bir çalışmada *C.albicans* virulansı ve mortalitesi *C.tropicalis*'e göre daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenledir ki benzer çalışmalarda ölüm oranı çalışmamıza göre daha fazladır (136).

Amfoterisin B ile kaspofunginin deneysel modellerde karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Barchiesi ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda da kandida enfeksiyonlarında kaspofunginin amfoterisin B kadar fungisidal etkili olduğu gösterilmiştir ve kombinasyon tedavilerinde her iki ilacın

birbirine antagonistik etkisi olmadığı doğrulanmıştır (137,138,139). Amfoterisin B ve kaspofungin kombinasyon tedavisinin irdelendiği diğer bir çalışmada da antifungal konsantrasyonunun arttıkça hem dokuda mantar konsantrasyonunun azalması hem de yaşamda kalım süresi açısından daha iyi antifungal etkinliğin olduğu saptanmıştır (140).

Ülkemizden yapılan 144 farenin çalışıldığı flukonazol dirençli *C.albicans* peritoniti modelinde, amfoterisin B ve kaspofunginin monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında gerçek bir üstünlük saptanmamıştır (141).

Montravers ve ark'nın yaptığı çalışmada kandida peritoniti tanılı 91 hasta ve 168 kontrol ele alınmış. Kandida türlerinin izolasyonu toplum kaynaklı peritonit için olmasa da nozokomiyal peritonit için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (142).

Kandida enfeksiyonları, % 40 ile % 75 arasında değişen yüksek mortalite hızına sahiptir (14,143). Fışgın ve ark. (115) albicans dışı kandida suşları ile kandidemi gelişen hastalarda mortalite oranını % 66 ve *C. albicans* suşları ile kandidemi gelişen hastalarda mortalite oranını % 50 bulmuşlardır. Sonuç olarak, albicans dışı kandida suşları ile kandidemi gelişen hastalarda daha yüksek mortalite oranı saptamışlardır.

İnvaziv kandida enfeksiyonlarında mortalite %29 gibi oranlarda saptanabilmekle birlikte bu oran yoğun bakımlarda %50-70 oranlarına ulaşmaktadır (144,145).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki ilaç ve değişen dozlarda ele alındığında kaspofungin ve amfoterisin B alan grupta, organ ve periton üreme miktarları arasında fark olmadığı gibi mortalite oranlarında da fark saptanmamıştır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada invaziv kandida enfeksiyonları içinde sınıflanan nadir fakat mortalitesi yüksek bir grubu oluşturan *C.tropicalis*'e bağlı deneysel peritonit modeli oluşturuldu. Tedavisinde kullandığımız en geniş spektrumlu antifungaller içinde yer alan lipozomal amfoterisin B ve kaspofunginin, literatür taranarak belirlenen üç farklı dozu kullanıldı.

Standart şartlarda gözlenen toplam 56 farenin yedişerli olarak gruplanması sonrasında enfekte doz intraperitoneal yolla uygulandı, sonrasında da tedavi verildi. İzlem sırasında ölüm gözlenmedi. Tedavi almayan farelerin tüylerinde dökülme daha belirgin bulundu. İzlem periyodu sonunda SDA'ya ekilen doku ve periton örneklerindeki üreme miktarları değerlendirildi.

Üreme oranları açısından kontrol grubu ile antifungal tedavi verilen gruplar karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Farklı konsantrasyonlarda antifungal verilen gruplar, üreme durumuna göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında, konsantrasyon arttıkça üremenin azaldığı saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin grupları birbiriyle karşılaştırıldığında ise lipozomal amfoterisin B grubunda üreme oranının daha az olduğu belirlendi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

C.albicans'a bağlı peritonit modellerinde lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda her iki ilaç arasında fark olmadığı görülmektedir. Bu konuda *C.tropicalis* ile yapılan deneysel bir çalışmaya ulaşılamadı. Literatürle benzer şekilde deneysel modelimizde de lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin alanlarda doza bağlı anlamlı bir fark izlenmedi. Periton ve dalakta üreyen koloni sayıları göz önünde bulundurulduğunda tedavi alan farelerde *C.tropicalis* peritoniti tedavisinde kullanılan her iki ilacın arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu çalışma ile deneysel *C.tropicalis* peritoniti modelinde, sağaltımda kullanılan ve farklı mekanizmalar ile etki gösteren lipozomal amfoterisin B ile

kaspofunginin etkinliği literatür verileri ile uyumlu olarak benzer bulundu. Diğer kandida türleri ile yapılan deneysel çalışmalara benzer şekilde *C.tropicalis* suşu inokülasyonu ve antifungal tedavi uygulaması yapılmasına rağmen çalışma süresince mortalite saptanmaması, *C.tropicalis*'in immünite ile sınırlanabilen veya çok daha yüksek dozlarda mortaliteye neden olabilen, virulansı daha düşük bir kandida türü olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak son yıllarda sayıca artış saptanan non-albikan kandida türlerinin neden olduğu invaziv kandida enfeksiyonları ile ilgili daha geniş serili deneysel ve klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Son 30 yıldır kandida türlerine bağlı invaziv fungal enfeksiyonlarda diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da olduğu gibi belirgin artış gözlenmektedir. Bu epidemiyolojik gelişmede cerrahi girişim sayısı, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artışın da önemli rolü vardır. Fungal peritonitler daha nadir olmakla beraber ciddi bir intraabdominal enfeksiyondur. Özellikle cerrahi yoğun bakımlarda ve hemodiyaliz hastalarında daha sık gözlenen fungal peritonitlerde birçok merkezde en sık tespit edilen etken *Candida albicans*'tır (*C. albicans*); fakat son yıllarda invaziv işlem sayısındaki artış ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların artması nedeni ile *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* gibi albicans dışı kandida türlerinin de görülme sıklığında artış mevcuttur. Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin azol direnci olan/olmayan ve *C. albicans* ve albicans dışı suşlara bağlı invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada *C.tropicalis*'e bağlı deneysel peritonit modeli oluşturulmuştur. Toplam 56 farenin 8 gruba ayrılması sonrasında enfekte doz kontrol grupları hariç diğer farelere intraperitoneal yolla uygulanmış; ve tedavisinde lipozomal amfoterisin B ve kaspofunginin üç farklı dozu uygulanmıştır. SDA'ya doku(dalak) ve peritondan yapılan ekimlerde *C.tropicalis* üreme miktarı ve sağkalım değerlendirilmiştir. Sonuç olarak deneysel *C.tropicalis* peritoniti modelinde, sağaltımda kullanılan lipozomal amfoterisin B ile kaspofunginin etkinliği arasında literatür verileri ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat non-albikan kandida türlerinin neden olduğu invaziv kandida enfeksiyonları ile ilgili daha geniş serili deneysel ve klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

-Anahtar Kelimeler : Kandida peritoniti, deneysel hayvan modeli, *C. tropicalis*, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B

ABSTRACT

In the last 30 years there is an increase in the rates of invasive infections of candida species like the other health-care associated infections. In this epidemiological development there is also a role of surgical procedure, central venous catheter use and use of broad spectrum antibiotics. Fungal peritonitis is rare but it's a serious intraabdominal infection. *Candida albicans* which is especially seen in surgery intensive care units and hemodialysis patients, is the most frequently detected pathogen in fungal peritonitis in many centers; but in recent years there is an increase in the rate of non-albicans *Candida* species like *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* due to the increase of invasive procedures and health-care associated infections. Liposomal amphotericin B and caspofungin are used in resistant or not resistant *C.albicans*/ non-albicans *Candida* strains. In this study, an experimental model of *C.tropicalis* peritonitis has been composed. There were 8 groups consisted of totally 56 mice, the infection has implemented to mice by intraperitoneally; and liposomal amphotericin B and caspofungin have implemented in three different dosage as a treatment. The survival and the growth of *C.tropicalis* in SDA of tissue(spleen) and periton have been evaluated. As a result of this experimental *C.tropicalis* peritonitis model, in harmony with the literature there was no difference between liposomal amphotericin B and caspofungin used as the therapy. But, there is need for the experimental and clinical wider series of studies about invasive infections formed by non-albicans candida species.

-Key words: *Candida* peritonitis, experimental animal study, *C.tropicalis*, caspofungin, liposomal amphotericin B

KAYNAKLAR

- 1 Hazen KC, Howell SA. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. In: Manual of clinical microbiology. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC, eds 9th edition. ASM Press: Washington DC, 2007:1693-711,1762-88.
- 2 Ener B: Hastane İnfeksiyonu Olarak Mantarlar. Ustaelebi Ő. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Gneő Kitabevi, Ankara,1999,pp:1015-1021.
- 3 Kiraz N, Erturan Z, Uzun M, Durmaz G, Us T, Akgün Y, Anđ .  yz Candida albicans suşunun amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve mikonazole duyarlılıklarının araştırılması. Klimik Dergisi.1988. 11: 116-118
- 4 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48:503-35.
- 5 Kao AS, Brandt ME, Pmitt WR, Conn LA, Perkins BA. The epidemiology of candidemia in two United Statescities: results of a population based active surveillance. J ClinInfect Dis 1999; 29: 1164-70.
- 6 Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan Candida türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. Ankem Derg 2000; 14: 71-8.
- 7 Edwards JE. Candida Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.(eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000: 2656-74.
- 8 Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidalinfectionsincritically ill surgical patients. Ann Surg 2001;233:542–6.
- 9 Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20:1531–4.
- 10 Marr KA. Invasive Candida infections: the changing epidemiology. Oncology (Williston Park) 2004;18(Suppl 13):9–14.

- 11 Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2938-57.
- 12 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546-54.
- 13 Corzo-Leon D.E.¹Matute T.A.,²Colombo A.L.,³ et al. Surveillance of *Candida* spp Bloodstream Infections: Epidemiological Trends and Risk Factors of Death in Two Mexican Tertiary Care Hospitals Published online May 15, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0097325 PMID: PMC4022628Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non- immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003;3:685-702.
- 14 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non- immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003;3:685-702.
- 15 Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. Infect Control Hosp Epidemiology 2005;26:540–7.
- 16 Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005;41:1232–9.
- 17 Chang A, Neofytos D, Horn DL. Candidemia in the 21st Century Future Microbiology. 2008;3(4):463-472.
- 18 Şahin E, Ersöz G, Otağ F, Kandemir Ö, Tiftik N, Kaya A, Yalçın A. Hematolojik maligniteli nötroopenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi. 2006; 20 (2): 121-124.

- 19 Antenus AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. Rev Inst Med Trop SPaulo 2004; 46:239-41.
- 20 Yücesoy M: Hastane enfeksiyonları ve funguslar, In: Hastane enfeksiyonları. Edited by Yüce A. İzmir, Güven Kitabevi, 2003, pp: 135-140.
- 21 Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis. 22: 89-94, 1996.
- 22 Leon C, Ruiz-Santana S. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006; 34: 730-737.
- 23 Uzun Ö. Poliyenler In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, (eds). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları, 2008: 683-90.
- 24 Barchiesi F, Calabrese D, Sanglard D, Falconi LD, Caselli F, Gianni D. Experimental Induction of Fluconazole Resistance in Candida tropicalis ATCC 750. Antimicrobial agents and chemotherapy; 44:1578–1584, Vol.44, No.6
- 25 Saniç A. Mantarlar: Genel Mikrobiyolojik Özellikler ve Sınıflandırma ,Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar Kitabı, 2012, p9-1
- 26 Tümbay E. Candida, Cryptococcus ve tıbbi önemi olan diğer mayalar, Klinik Mikrobiyoloji, (Başustaoglu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M), 9. baskı, Ankara, Atlas kitapçılık, Cilt 2, 1762-1764, 2009-8.
- 27 Calderone, R.A.: "Introduction and Historical Perspectives", Candida and Candidiasis 1 st Edition.: In: Calderone RA, American Society for Microbiology press, Washington DC, (2002) 3-13
- 28 Segal E, Elad D. Candida species and Blastoschizomyces capitatus. Topley Willson's Microbiology and Microbial Infections. 1998(4):423
- 29 Sheperd M.G. Biology of Candida species. 1990;11

- 30 Willke A, Çerikcioğlu N. Candida türleri. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 42 Etkenlere Göre İnfeksiyonlar Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002 s.1797-1809
- 31 Çerikcioğlu N. Candidalar'ın ince yapısı. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y, editörler. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar . Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:43. Eskişehir: Ogü Basımevi; 2002. s.47-54.
- 32 Rodriguez-Todela JL, Martinez-Suarez JV. Improved medium for fluconazole susceptibility testing of Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:45-8.
- 33 Baumgartner C, Freydiere A, Gille Y. Direct identification and recognition of yeasts species from clinical material by using Albicans ID and CHROMagar Candida plates .J Clin Microbiol 2003;34:454-6
- 34 Kantarcioğlu AS, Yücel A. Candida'ların patojenlik belirtgenleri. Cerrahpaşa J Med. 2000;31:172-186.
- 35 Yücel A. Tıp bakımından önemli Candida türlerinin mikolojisi. Ed: Tümbay E. Candida ve enfeksiyonları. Türk Mikrobiyol Cem Yay. No 6. Bornova, Bilgehan Basımevi, 1986:9-22.
- 36 Rinaldi GM. Biology and pathogenity of Candida species. 1993, New York
- 37 <http://WWW.uptodate.com/content/ Biology of Candida infections>
- 38 Pabuççuoğlu U. Kandidiazis. In: Mikozylar, Patogenez ve Patoloji. İzmir: Güven ve Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 63.
- 39 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.
- 40 Duarte JM, et al, for the caspofungin invasive candidiasis study group. Comparision of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. New England Journal of Medicine; 2002;347;25:2020-2029.

- 41 Ener S,Paker AF,Gürcü A ve ark.Açık kalp cerrahisi sonrası orofaringeal flora değişimi,sukralfat ve ranitidinin karşılaştırılması.GKD Cer Derg.1996;4:123-7
- 42 Ener S,Ener B,Akalın H.Uzun süren operasyonlardan sonra yoğunbakım ünitelerinde yatan hastalarda gelişen invaziv kandida enfeksiyonları.Ege Tıp Dergisi;2001,40:185-189
- 43 Sutton DA: Candida species. Fothergill AW (ed.), Rinaldi MG. Guide to Clinically Significant Fungi, 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1998: 270-311.
- 44 Rinaldi GM ..Biology and pathogenicity of Candida species .In: Bodey PG (ed) .Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment.New York :Raven Press;2000:1
- 45 Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomyces, Third edition, W.B Saunders Company. 1999:532
- 46 Verma et al.Candidaemia in patients of a tertiary health care hospital from India.Indian J Med Res;2003;117:122-128
- 47 Krchmery V Jr,Mrazova M,Kunova A,et al.Nosocomial candidemiae due to species other than Candida albicans in cancer patients.Aethhyology, outcome and risk factors of 45 episodes within 10 years.Support Care Cancer 1999;7:428-431
- 48 Sandven P. Epidemiology of candidemia. Rev Iberoam Micology. 2000; 17: 73-81.
- 49 Sandven P. Laboratory identification and sensivity testing of yeast isolates. Acta Odontol Scand 1990; 48:27-36.
- 50 Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, 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: 1886-1889.

- 51 Yalçın A.N. : Fungemiler: Önemli ve sorunlu fungal enfeksiyonlar. Editörler Prof. Dr. Sercan Ulusoy, Prof. Dr. Dilek Arman Prof. Dr. Ömrüm Uzun. Ankara, Bilimsel tıp yayınevi 2012 pp:111-1289.
- 52 Marr KA, White TC, van Burik JA, Bowden RA. Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. Clin Infect Dis 1997; 25:908.
- 53 Vincent JL, Bihari DJ, Sutter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of intensive care units (EPIC) study.
- 54 Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, et al. Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against *Candida krusei*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1213.
- 55 Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Selection of a surrogate agent (fluconazole or voriconazole) for initial susceptibility testing of posaconazole against *Candida* spp.: results from a global antifungal surveillance program. J Clin Microbiol 2008; 46:551.
- 56 Pfaller MA, and Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a Persistent public health problem. Clinical Microbiology Reviews 20: 133-163, 2007.
- 57 Arıkan S. Lipozomal amfoterisin B yapısal ve farmakokinetik özellikleri, invitro etki spektrumu. Flora 2007; 12(Ek 2):3-7.
- 58 Diekema DJ, Michael A. Pfaller MD. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. Infect. Control Hosp Epidemiol 25: 624-626, 2004.
- 59 Sandven P. Epidemiology of candidemia. Rev Iberoam Micology. 2000; 17: 73-81.
- 60 Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (eds). In: Fungal Enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 117-21.
- 61 www.mehmetbakir.com.tr/wp-content/uploads/Kandia-YBÜ.ppt, BAKIR M. İnvaziv Kandidiyazis sunumu, (Eggimann et al. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU Annals of Intensive Care 2011,1:37)

- 62 Diekema, D. J., and M. A. Pfaller. 2004. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 25:624–626.
- 63 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.
- 64 [http://www.uptodate.com/content/Overview of Candida infections](http://www.uptodate.com/content/Overview_of_Candida_infections)
- 65 [http://www.uptodate.com/content/ Biology of Candida infections](http://www.uptodate.com/content/Biology_of_Candida_infections)
- 66 Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients, *Ann Surg* 1994;220(6):751-758.
- 67 Dizbay M. Yoğun Bakım Hastasında Candida enfeksiyonları, Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu (BAMCAG) 2011 Kuşadası, “Mantar Simpozyumu–II”
- 68 Tobia H, Keji I, et al. Candida score as a predictor of worse outcomes and mortality in severely injured trauma patients with positive candida cultures. *The American Surgeon*;81,10,2010;USA
- 69 Leon C, Ruiz-Santana S. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-737.
- 70 Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis* 2006; 42:938.
- 71 Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2429.
- 72 Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112:2493.
- 73 Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. Candida peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg* 2011; 35:2650–2659.

- 74 Matuszkiewicz-Rowinska J. Perit Dial Int 2009;29 (Suppl. 2):161–165.
- 75 Montravers,PhilippeMD,etal.Candida as a risk factor for mortality in peritonitis.Critical Care Medicine:2006;34,646-652
- 76 Levallois J, et al. Int J Infect Dis 2012;16:41–43.
- 77 Tunger O, Bayram H, Degerli K, Dinc G, Cetin BC. Comparison of the efficacy of combination and monotherapy with caspofungin and liposomal amphotericin B against invasive candidiasis. Saudi Med J. 2008 May;29(5):728-33.
- 78 Budak, F.; Keçeli, Ö.S.; Mutlu, B.; Vahaboğlu, H.: “Febril Nötropenili Hastalarda *Candida*’ya Özgül Taq-Man PZR’ın İnvaziv Fungal İnfeksiyon Tanısındaki Değeri”, *ANKEM Derg*, 21 (2007) 14-18.
- 79 Yücel A. Kantarcıoğlu S. Some important changes in taxonomy of *Candida albicans*. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30 (3): 236-246.
- 80 Willinger, B.; Hillowoth, C.; Selitsch, B.; Manafi, M.: “Performance of *Candida* ID, a New Chromogenic Medium for Presumptive Identification of *Candida* Species, in Comparison to CHROMagar *Candida*” *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (2001) 3793-3795.
- 81 Ellepola N.B.;Morrison C.J.; “Laboratory diagnosis of invasive candidiasis” *J. Microbiol*, 43 (2005) 65-84.
- 82 İnal S. A. Mantar enfeksiyonlarının tanısı, Önemli ve sorunlu fungal enfeksiyonlar kitabı, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012, s:58-59
- 83 Clinical and Laboratory Standarts Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, CLSI document M27- A3. 2008, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 84 Arda B.Kandida Peritonitli Olguda hızlı ve doğru tedavi yaklaşımı.Yogunbakimdergisi.org . 2012
- 85 Pappas, et al.Clinical practice guidelines for the menagement of Candidiasis. Clin Infect Dis 2009;48:503-35

- 86 Rex CH, Stevens DA, et al. Systemic antifungal agents. Mandell 2010; 544-65
- 87 Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: Time for a new gold standard. Clin Infect Dis 2003; 37: 415-25.
- 88 Metin DY. Ekinokandinler ve yeni azoller. İnfeksiyon Dergisi. 2007;21(Ek):185- 187
- 89 Yücesoy M. Candida türlerinde antifungal direnç mekanizmaları. 4. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; 3-6 Mayıs, 2005; Konya, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 49, 2005:46-58.
- 90 Pfaller M, A, Boyken L. et al. In Vitro Susceptibility of Invasive Isolates of *Candida* spp. to Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin: Six Years of Global Surveillance
- 91 Garcia-Effron Z, Kontoyiannis D, Lewis RE, Perlin DS. Caspofungin-Resistant *Candida tropicalis* Strains Causing Breakthrough Fungemia in Patients at High Risk for Hematologic Malignancies, 2008; New Jersey.
- 92 Ruhnke B, et al. Diagnosis and therapy of candida infections joint recommendations in German Speaking Mycological Society, Mycoses 2011; 54:279-310
- 93 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Golstein EJ, Barin EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intraabdominal infection in adults and children: Guidelines by the surgical infections society and the Infection Disease Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50:133-135
- 94 Hossain MA, Reyes GH, Long LA, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant *Candida albicans*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1427-9.
- 95 Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. Curr Opin Crit Care. 2007 Apr; 13(2):195-9.
- 96 H. Kett D.H. , Azoulay E. , Echeverria P. M. , et al. and for the Extended Prevalence of Infection in the ICU Study (EPIC II) Group of Investigators Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the

extended prevalence of infection in intensive care unit study* Crit. Care Med. 2011.Vol.39,No.4

- 97 Pfaller, M. A., D. J. Diekema, M. G. Rinaldi, R. Barnes, B. Hu, A. V. Veselov, N. Tiraboschi, E. Nagy, D. L. Gibbs, and the Global Antifungal Surveillance Group. 2005. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. J. Clin. Microbiol. 43:5848–5859
- 98 Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, 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: 1886-1889.
- 99 David L. Horn et al. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry Clinical Infectious Diseases 2009;48:1695–703
- 100 Yapar N, Uysal U, Yücesoy M. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006; 49: 134-138
- 101 Bicmen C. ve ark. Species level identification and antifungal susceptibility of yeasts isolated from various clinical specimens and evaluation of Integral System Yeasts Plus New Microbiologica, 35, 327-334, 2012
- 102 Koçoğlu E ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları, Van Tıp Dergisi, Cilt: 12, Sayı: 3, Temmuz/2005 200
- 103 Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. Scand J Infect Dis. 2010;42(2):114-20.

- 104 Gürcüoğlu E, Ener B., Akalın H., et al, Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12 year study. *Epidemiol Infect* 2010; 138(9):1328-35
- 105 Goldani LZ, Mario PZ. *Candida tropicalis* in a tertiary care hospital. *Journal of Infection*. 2003; 46: 155-160
- 106 Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi, *ANKEM Derg* 2008; 22(2): 270-4.
- 107 Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(Suppl D): 31-4.
- 108 Pappas PG: Invasive candidiasis, *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(3): 485-506.
- 109 <http://www.usask.ca/biology/kaminskyj/collab.html>
- 110 Okawa Y, Miyauchi M, Kobayashi H. Comparison of Pathogenicity of various *Candida Tropicalis* strains. *Biol. Pharm. Bulletin* 2008; 31: 1507-1510
- 111 Blot IJ, Vanderwoude KH, Waele JJ. *Candida* peritonitis. *Lippincott Williams & Wilkins*: 2007, 195-199
- 112 Lee PC, Punk P, et al. *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility of fluconazole and amphotericin B. *Diagnostic Microbiology and Infection Disease*. 2002; 44: 23-27
- 113 Marine M, Pastor J, Guarro J. Efficacy of posaconazole in a Murine Disseminated infection by *Candida tropicalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2010: 530-532
- 114 Ninomiya M, Mikamo H, Tanaka K, Watanabe K, Tamaya T. Efficacy against micafungin in deep seated candidiasis in cyclophosphamide induced immunosuppressed mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2005(55): 587-590
- 115 Fışgın N.T. Et al , Evaluation Of Patients With Candidemia *Samsun İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2009; 23 (3): 97-103

- 116 Arendrup M, Horn T, Frimodt-Møller M. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infect* 2002;5:286-291
- 117 Hastane İnfeksiyonları 2013. In: Doğanay M, Ünal S, Şardan YÇ. Nazokomiyal Fungal Enfeksiyonlar: Özyavuz Alp Ş., Uzun Ö., Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2013: p. 459-472
- 118 Edwards JE, Filler SG: Current strategies for treating invasive candidiasis: emphasis on infection in nonneutropenic patients, *Clin Infect Dis* 14: 106 (1992).
- 119 Pfaller, M. A., and D. J. Diekema. 2004. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin. Microbiol. Infect.* 10(Suppl. 1):11–23
- 120 Göller S: Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida*'ların Tiplendirilmesi ve Antifungal Ajanlara Duyarlılıkları. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD. Uzmanlık Tezi. İzmir, 1999
- 121 Espinel-Ingroff AE, Kerkering TM, Goldson OR. Comparison Study of Broth Microdilution and Microdilution Antifungal Susceptibility Tests. *J Clin Microbiol* 1991; 82: 723-730
- 122 Nascimento AB, Camargo CH, Sugizaki MF. Species distribution and susceptibility profile of *Candida* species in a Brazilian public tertiary hospital. *Biomed central.com*/1756-0500/3/1
- 123 Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1298-302.
- 124 Pfaller, M et al. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jul;38(1):65-9. PubMe

- 125 Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. Trends over 10 years. *Journal of Infection*. 2015;1-9
- 126 Özbek E, Tekay F, Pirinçcioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39(2):207-212
- 127 Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007;29(2):115-119
- 128 Montagna MT, Lovero G, Coretti G. Susceptibility to echinocandins of *Candida* spp. strains isolated in Italy assessed by European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 106.
- 129 *N Engl J Med* 2002;347:2020-9
- 130 Pasquale T, Jon Rupert Tomada, Ghannoun M, Joseph Dipersio, Bonilla H. Emergence of *Candida tropicalis* resistant to caspofungin *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, 219– 229 doi:10.1093/jac/dkm453
- 131 Açık erişim.org.tr
- 132 Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioğlu-Ardoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *ADÜ Tıp Fak Derg* 2004; 5(3): 33-6.
- 133 Aydın F, Bayramoğlu G, Güler NC, Kaklıkkaya N, Tosun I. Bloodstream yeast infections in a university hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey, *Med Mycol* 2011;49(3):316-9.
- 134 Doğruman AL, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Yiğit N. Yenidoğan Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Kökenlerinin Standart Makrodilüsyon ve E Test Yöntemleriyle Antifungal Duyarlılıklarının Saptanması. Serbest Bildiri, P07-16. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya 8-13 Ekim 2000.

- 135 Koga-Ito CY, Komiyana AY, Martins CA, Vasconcellos, Jorge AO, Carvalho YR, Prado RF. Experimental systemic virulence of oral *Candida dublinensis* isolates in comparison with *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida krusei*. *Mycoses* 2010;54:278-285
- 136 Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, Arzeni D, Giannini D, Scalise G. Comparison of the fungicidal activities of caspofungin and amphotericin B against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12): 4989-92.
- 137 Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, Della Vittoria A, Arzeni D, Manso E, Scalise G. Effects of caspofungin against *Candida guilliermondii* and *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(8): 2719-27.
- 138 Wisplinghoff et al. 2004; *Clin Infect Dis*;39:309-317
- 139 Basetti M, Marchetti M, et al. A research agenda on the management of intraabdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2092-106