



**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HOSPİTALİZE KANDİDÜRİLİ
HASTALARDA
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Arş. Grv. DR. Derya KORKMAZ

DANIŞMAN:

DOÇ.DR. Neşe DEMİRTÜRK

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ve ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
HOSPİTALİZE KANDİDÜRİLİ HASTALARDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. DR. Derya KORKMAZ

DANIŞMAN:

DOÇ.DR. Neşe DEMİRTÜRK

AFYONKARAHİSAR 2013

Tez Başlığı :Hospitalize Kandidürili Hastalarda Risk Faktörlerinin
Araştırılması
Tezi Hazırlayan : Dr. Derya KORKMAZ
Tez Savuma Tarihi :06.10.2013
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı :Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İç bu çalışma jürimiz tarafından KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ve ENFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Üye

Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK
İ Hastalıkları Anadilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Recep KEşLİ
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sürecinde bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin planlanmasında, yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK ve Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL' a, asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ' e ve Arş. Gör. Özlem YOLDAŞ' a, bana her zaman destek olan aileme, hep yanımda olan canım eşime ve hayatımıza neşe katan minik oğlum Mete'ye teşekkür ederim.

Dr. Derya KORKMAZ

AFYONKARAHİSAR 2013



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	V
TABLolar ÇİZELGESİ.....	VII
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VIII
I.Giriş Ve Amaç	1
II. Genel Bilgiler	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Kandida Türleri.....	3
2.2.1 Kandida Türlerinin Mikrobiyolojisi.....	4
2.2.1.1 Sınıflandırma.....	4
2.2.1.2 Morfoloji ve boyanma özellikleri.....	4
2.2.1.3 Hücre yapıları.....	5
2.3 Epidemiyoloji.....	5
2.4 Patogenez.....	8
2.5 Kandidalara Bağlı Gelişen İnfeksiyonların Kliniği.....	11
2.5.1 Kandidozlar.....	11
2.5.2 Gastrointesitnal kandidiyazis.....	12
2.5.3 Pulmoner kandidiyazis.....	12
2.5.4 Menenjit.....	12
2.5.5 Endokardit.....	12
2.5.6 Üriner sistem infeksiyonları.....	13
2.5.6.1 Kontaminasyon.....	13
2.5.6.2 Kolonizasyon.....	13
2.5.6.3 Alt üriner sistem kandida infeksiyonu (<i>Candida sistiti</i>).....	14
2.5.6.4 Üst üriner sistemin <i>Candida</i> infeksiyonları.....	14
2.5.6.5 Renal kandidoz.....	15
2.6 Kandida İnfeksiyonlarının Tanısı.....	16
2.6.1 Kültür özellikleri ve biyokimyasal yapıları.....	16
2.6.2 Kandida türlerinin identifikasyonu.....	17
2.6.3 Kandida kolonilerinin görünümü.....	17
2.6.4 Kandidalarda germ tüp testi, hif, blastospor ve	

klamidospor yapımı.....	18
2.6.5 Kandida türlerinde biyokimyasal testler.....	19
2.6.6 Kandida türleri için hızlı tiplendirme için kullanılan ticari sistemler.....	22
2.6.7 Kandida infeksiyonlarının serolojik tanısı.....	22
2.6.8 Kandida infeksiyonlarında moleküler ve genetik tanı yöntemleri.....	22
2.7 Kandida İnfeksiyonlarında Tedavi.....	23
2.8 Antifungal İlaçlar.....	24
2.8.1 Polien antifungaller.....	24
2.8.1.1 Amfoterisin B.....	24
2.8.1.2 Nistatin.....	26
2.8.1.3 Piramisin.....	26
2.8.2 Azoller.....	26
2.8.2.1 Ketokonazol.....	27
2.8.2.2 Flukonazol.....	27
2.8.2.3 İtrakonazol.....	28
2.8.2.4 Varikonazol.....	28
2.8.3 Antimetabolitler.....	29
2.8.3.1 Flusitozin (5-florositozin, 5FC).....	29
2.8.4 Glukan sentez inhibitörleri.....	30
2.8.5 Allilaminler.....	30
2.8.5.1 Griseofulvin.....	30
2.8.6 Yeni antifungal ajanlar.....	30
2.9 Antifungal Duyarlılık Testleri.....	31
2.9.1 Mayalar için antifungal duyarlılık testleri.....	31
2.9.2 Buyyon makrodilüsyon testi.....	32
2.9.3 Buyyon mikrodilüsyon testi.....	32
2.9.4 Filamantöz mantarların (küflerin) antifungal duyarlılık testleri.....	33
2.10 Antifungal Duyarlılık Saptamada Kullanılan Diğer Yöntemler.....	33
2.10.1 Agar difüzyon testi.....	33
2.10.2 Agar dilüsyon testi.....	33
2.11 Referans yöntemlerde yapılan değişikliklerle geliştirilen yeni yöntemler.....	33
2.11.1 E test.....	33
2.11.2 Kolorimetrik MIK testleri.....	34

2.12 Ticari olarak geliştirilen antifungal duyarlılık sistemleri.....	34
III.Gereç Ve Yöntem.....	35
IV.Bulgular.....	38
V.Tartışma.....	43
VI. Sonuç.....	58
VII.Özet	59
VIII.İngilizce Özet.....	61
IX.Kaynaklar	62



KISALTMALAR

Hİ: Hastane İnfeksiyonları

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÜSİ: Üriner Sistem İnfeksiyonları

DM: Diabetes Mellitus

GİS: Gastro İntestinal Sistem

KVS: Kardiyo Vasküler Sistem

SSS: Santral Sinir Sistemi

SDA: Sabouraud Dextroz Agar

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

NCCLS: National Committee For Clinical Laboratory Standards

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute

BOS: Beyin Omirilik Sıvısı

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

CDC: Center For Disease Control And Prevention

NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance

5FU: 5- Fluorourasil

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DMF: Dimetil Formamit

SAP: Sekretuar Aspartik Proteinaz

BSM: British Society For Mycopathology

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

NÜSİ: Nozokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonları

AKÜTFH: Afyonkocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

İKK: İnfeksiyon Kontrol Komitesi

SPSS: Statistical For The Social Science

CRP: C Reaktif Protein

MEK: Minimum Efektif Konsantrasyon



TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I: Kandidürinin predispozan faktörleri.....	7
Tablo II: <i>Candida</i> türlerini diğer mayalardan ayıran mikroskopik özellikler.....	20
Tablo III: <i>Candida</i> türlerinin morfolojik ve biyokimyasal özellikleri.....	21
Tablo IV: Olgu ve kontrol gruplarında risk faktörlerinin dağılımı.....	39
Tablo V: Olgu ve kontrol gruplarında kandidüri/ bakteriüri öncesi kullanılan antibiyotikler..	40
Tablo VI: Çalışma grubundaki hastaların idrar kültürlerinde üreyen <i>Candida</i> türlerinin dağılımı... ..	41
Tablo VII: İzole edilen <i>Candida</i> türlerinin antifungallere duyarlılıkları	42
Tablo VIII: Değişik çalışmalarda kandidürilerde üretilen <i>Candida</i> türlerinin dağılımı.....	54

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I: Germ tüp testi.....	18
Şekil II: Hasta izlem formu.....	36



I.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda mantar infeksiyonlarındaki artış, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve immünosüpresif ilaçların yaygın kullanımı, artan invaziv girişimler ve majör cerrahi girişimlerin yaygınlaşması ile doğru orantılıdır (1-5).

İmmün sistemi baskılanan hastalarda konak savunmasında oluşan önemli değişiklikler infeksiyonlara duyarlılığı arttırırken, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik invaziv tıbbi girişimler, hastane infeksiyonlarının (Hİ) gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Fırsatçı mantar infeksiyonu yönünden risk grubuna giren hasta sayısı ise giderek artmaktadır. Bu artışa paralel olarak infeksiyon etkeni olan fırsatçı patojen mantar türü ve sayısı da giderek artmaktadır. Bu infeksiyonların neredeyse tamamı Hİ şeklinde görülmektedir (1, 3, 4, 6-9).

Hİ en sık yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) görülmektedir. Erişkin ve yenidoğan YBÜ'deki Hİ'lerinin hastanelerin diğer birimlerindeki oranla yaklaşık üç kat fazla olduğu bildirilmektedir. Hastanede yatan hastalar içerisinde fungal infeksiyonlar yönünden de en fazla risk oluşturanlar YBÜ'deki hastalardır. Bunun en önemli sebebi fırsatçı mantar infeksiyonları için risk grubundaki genel durumu bozuk hastaların son dönemlerinde en fazla bu ünitelerde izlenmesi, uzun süreli geniş spektrumlu ve birden fazla antibiyotik kullanmaları, kortikosteroid ve sitotoksik ajanlarla tedavi edilmeleridir (3, 7-12).

Mantar infeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı mortalite ve morbilite oranlarının artması, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, tedaviye dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır (1, 2, 9, 10). Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır. Fakat antifungal duyarlılık testleri standardizasyon sorunları nedeni ile rutinde sık kullanılmamaktadır. Mantar türlerinin antifungal maddelere karşı duyarlılıkları makro ve mikrodilüzyon, agar dilüzyon, disk difüzyon ya da E test yöntemleri ile belirlenebilmektedir. Ancak mantarlardaki morfolojik çeşitlilik, üreme hızı ve optimal üreme koşullarındaki

farklılıklar ile in vitro çalışmalarda kullanılan yöntemler standardizasyonu etkilemektedir. Her merkezin kendi hastanesinde yatmakta olan hastalardan soyutladığı suşlar için periyodik olarak duyarlılık paternlerini ve direnç oranlarını saptaması önerilmektedir (11-16).

Üriner sistem infeksiyonları (Sİ) genellikle bakteriler tarafından oluşturulmakla birlikte, infeksiyonların %10'unda fungal etyoloji saptanmakta, bunlar arasında da *Candida* türleri ilk sırayı almaktadır. Kandidriler içinde ise *C.albicans* halen en sık görülen patojendir. Kandidüri idrarda *Candida* bulunması olarak tanımlanır. İdrarda *Candida* görülmesi birçok klinik durumu gösterebilir (17, 18). Aseptomatik kandidüri, üretra ve mesanede sınırlı alt Sİ, böbrekler veya böbreklerle beraber sistemik *Candida* infeksiyonlarının işareti olabilir. Aseptomatik kandidüri alt üriner sistemin doku invazyonu olmayan kolonizasyonu sonucu görülür. Genellikle predispozan faktörler vardır. Bunların arasında diabetes mellitus (DM), antibiyotikler ve üriner kataterler sayılabilir. Kolon cerrahisi sonrasında intestinal segmentte bolca bulunan mantarlara bağlı olarak kandidüri oluşabilir (19).

Bu çalışmada, hastanemizde 13.08.12-13.08.13 tarihleri arasında yatan hastalardan kandidüri gelişenlerin tespit edilmesi, kandidüri için risk faktörlerinin araştırılması; kandidüri saptanan hastalarda izole edilen *Candida* türlerinin belirlenmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

*Candidalar*a ait ilk bilgiler MÖ 4. yy'da Hipokrat zamanına kadar uzanır. Ancak etkenin keşfi bundan asırlar sonra, tífüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuk lezyonundan alınan örnekte mantarı gözlemleyen; gördüğü etkeni de yanlışlıkla tífüsün etkeni olarak tanımlayan Langenbeck tarafından 19. yüzyılda (1839 yılında) gerçekleştirilmiştir. Pamukçuğun ilk tanımı Rosen von Rosenstein tarafından 1771 yılında ve Underwood tarafından 1784 yılında yapılmıştır. Pamukçuğun etkeni olarak mantarın tarifi ise 1842 yılında Gruby tarafından gerçekleştirilmiş ve *Sporothricum* türü olarak sınıflandırılmıştır. Bu nedenle tıp mikolojisinin Gruby ile başladığı kabul edilir. Bu organizmaya Rubin (1843) *Oidium albicans*, Zarf (1890) *Monilia albicans* ve en son Berkhout (1923) *Candida albicans* adlarını vermiştir. Gruby'nin pamukçuk tarifinden 2 yıl sonra Bennett tüberkülozlu bir hastanın balgamında *Candida albicans* gibi görülen bir mantarın mikroskopik karakteristiklerini resimlemiştir (20, 21).

Candida türlerinin başka organ hastalıklarına da sebep olduğu 20. yüzyılın başında tarif edilmiştir. Bindokuzyedi'de Jacobi dermatiti, 1910'da Rafin sistiti, 1912'de Castellani bronkoalveolar kandidiyazı, 1923'de Forbes kronik mukokutanöz kandidiyazı ve 1928'de Conner osteomiyelit olgularını bildirmişlerdir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla birlikte 1940'lı yıllarda *Candida* enfeksiyonunun önemi artmıştır (20, 21).

2.2 *Candida* türleri

Candida türleri insanları etkileyen en yaygın fungal patojenlerdir. İnsan deri ve mukozasında normal florada bulunurlar. Doğum sırasında veya doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğana bulaşarak söz konusu flora içerisindeki yerlerini alırlar. Normal bireylerin % 30- 50'sinde ağız ve Gastro intestinal sistem (GİS) florasında yer alırlar. Bu organizmalar, bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında invaziv olmayan

yüzeyel ve / veya derin dokuları tutan infeksiyonlara neden olurlar (22, 23).

2.2.1 *Candida* türlerinin mikrobiyolojisi

2.2.1.1 Sınıflandırma

Candidalar, *Deuteromycota*'da *Blastomycetes* sınıfının *Cryptococcales* takımında *Cryptococcaceae* ailesinde sınıflandırılan, blastosporlarla çoğalan, yalancı hif yapan ve eşeyli şekilleri *Hemiascomycetes* sınıfında bulunan bir grup maya formunda mantardır. Eşeyli ve eşeysiz sporları aracılığı ile ürerler ve üreme şekilleri baz alınarak sınıflandırılırlar. Bugün için kabul edilmiş 200 kadar türü bulunmaktadır (22, 23).

Candida cinsinin içinde bulunduğu türlerin taksonomik ilişkileri tam tanımlanmamıştır. Bu cins içerisinde en sık karşılaşılan patojen tür *C. albicans* 'tır. Hastalık yapan diğer türler *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* olup bunlar da (%50- % 70) sıklıkta etken olmaktadır. Diğer hastalık etkeni olan başlıca türler; *C. catenulata*, *C. cifererrii*, *C. haemulonii*, *C. intermedia*, *C. kefyr*, *C. lambica*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. viswanathii* ve *C. zeylanoides* 'tir (23, 24).

2.2.1.2 Morfoloji ve boyanma özellikleri

Candida türleri tek hücreli, hücre duvarında kitin ve/veya selüloz içeren ökaryotik kemoheterotrop organizmalardır. Tomurcuklanma (blastospor) veya ortadan ikiye bölünme ile çoğalırlar. Genellikle çapları 4- 6 µm arasında değişen yuvarlak veya yuvarlağımsı tomurcuklanan maya mantarları şeklinde görülürler. *Candida* türlerinde oluşan blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan peşi sıra uzayarak yalancı hif (pseudohif), hücre duvarları birbirine paralel gerçek hif ve bir hifin ucunda veya arada bulunan tek hücreli, kalın duvarlı, oval geniş yapı olan klamidospor oluşturabilirler. *Candida* türlerinde blastokonidyum, yalancı hif, klamidospor, germ tüp oluşumu ve askospor oluşumu tür tanımında önemlidir (22,

25, 26).

Gram ile boyandıklarında tüm *Candida* türleri Gram pozitifdir. Maya elemanlarının örnekler içinde aranmasında Potasyum hidroksit – kalkoflor beyazı floresan boyama kullanılır. Maya hücre duvarındaki kitin ve selülozla nonspesifik bağlanan kalkoflor beyazı floresan boyası yeşilden maviye değişen renklerde floresan verir (26-29).

2.2.1.3 Hücre yapıları

Candidalar çok katlı hücre duvarına ve hücre membranına sahiptirler. Hücre duvarı hücreye şeklini verir, osmotik basınca bağlı patlamaya karşı koyar, moleküllerin hücre içine ve dışına geçişinde rol oynar. Hücre duvarını temel olarak (%80- 90) karbonhidratlar, (%5- 15) proteinler ve (% 2- 5) lipidler oluşturur. Karbonhidratların % 20-30'u mannoproteinlerden, %50- 60'ı betaglukanlardan ve %0.6- 2.7'si kitinden oluşur. Mannoproteinlerdeki farklılıklar *Candida* türlerinin ayrılmasında kullanılır. *Candidaların* hücre duvarında bulunan lipidler ise sterol esterleri (zimosterol), serbest sterol (ergosterol), trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşmaktadır. *Candida* hücreleri ökaryotik olduklarından membranla çevrili bir çekirdek içerirler. Çekirdek içerisinde çekirdekçik ve lineer kromozomlar bulunur. Sitoplazmada; mitokondri, golgi aygıtı, vakuoller, çeşitli veziküller ve 80-S ribozomlar yer alır. Hücre sitoplazmasında, mantarın yaşamında önemli yer tutan ve turgor basıncına karşı koyan hücre iskeleti bulunur. Mikrotübül, aktin ve miyozin komponentlerini içerir. Hücre duvarı ve hücre membranı ile ilişkidir (21, 29-31).

2.3 Epidemiyoloji

Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %5-10'unu *Candida* türleri oluşturmaktadır. *Candida* türleri normal koşullarda insanların %30-50'sinde gastrointestinal kanalda ve kadınların %20- 30'unun genital kanal florasında bulunur. Doğada 150'den fazla *Candida* türü bulunmakla birlikte; *C.albicans*, *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*,

C.tropicalis, *C.pseudotropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.dublinsiensis* ve *C.glabrata* olmak üzere, dokuzunun insanlarda daha patojen olduğu bildirilmiştir. *C.albicans*, sağlıklı bireylerde ağız ve gastrointestinal flora başta olmak üzere insan florasında bulunan en sık bulunan türdür ve ağızdan izolasyonların %60-80'ini, genital yol izolasyonlarının %80-90'ını oluşturur. Deride *C.guillermundii* ve *C. parapsilosis* türlerine *C.albicans*'a göre daha az rastlanır. YBÜ'de yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %15-54'ünün ellerinden *Candida* türleri izole edilmiştir. *Candida* türlerinin bazıları, insan vücudunda belirli bölgelerde yerleşme eğilimi gösterirler (28, 30, 32, 33).

Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistem verilerine göre 1980- 1990 yılları arasında fungal hastane infeksiyonlarının görülme sıklığı 2 /1000'den 3.8 /1000'e yükselmiştir. Bu artışa paralel olarak infeksiyon etkeni mantar türü ve sayısı yükselmektedir (34).

Risk grubunda bulunan bu hastalarda görülen mantar infeksiyonları büyük çoğunluğu *Candida* türlerinin oluşturduğu fırsatçı patojenlerle gelişmektedir. Öyle ki; *Candida* türleri, Amerika ve Avrupa'da nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında dördüncü sıraya yükselmiştir. GİS, Kardiyo vasküler sistem (KVS) ve Santral sinir sistemi (SSS) tutulumları ise daha nadir olarak görülür (35).

Kandidüri; idrarda mantar saptanmasıdır. Varlığı; kontaminasyon, üriner kateter ile birlikte olan kolonizasyon (asemptomatik kandidüri), sistit, piyelonefrit, mantar topu veya invaziv kandidiyaz'ın işareti olabilir (36).

Kandidüri sağlıklı insanda nadir görülür. Yapılan bir çalışmada 1500 hastanın yalnızca 15'inde idrarda mantara rastlanmış bununca yarısından fazlasında DM ve antibiyotik kullanımı olduğu belirlenmiştir (10). Üçte birinden fazlası YBÜ hastalarının kültüründe üremiştir (9).

İspanyada yapılan bir çalışmada 7 günden fazla YBÜ’de yatan kritik hastalarda %22 oranında kandidüri saptanmıştır. Fransa’daki benzer bir çalışmada 1000 yoğun bakım hastasının % 27.4’ünde kandidüriye rastlanmıştır (9).

Yapılan çalışmalar, DM, uzamış hospitalizasyon süreleri, YBÜ’nde yatış, üriner kateter varlığı, kadın cinsiyet, üriner sistem girişimleri, antibiyotik kullanım öyküsünün kandidüri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kandidürinin predispozan faktörleri tablo I’ de gösterilmiştir (9).

Tablo I: Kandidürinin predispozan faktörleri

Diabetes mellitus	Renal transplantasyon
İleri ve çok küçük yaşlar	Üriner sistem enstrumantasyonu
Bayan cinsiyet	Bakteriüri
Uzamış hospitalizasyon	Üriner sistem konjenital bozuklukları
Yoğun bakım hastası olmak	Üriner sistem yapısal bozuklukları
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	İdrar kesesi disfonksiyonu
İdrar kesesi taşları	Nefrolitiazis

Katetere bağlı tüm ÜSİ’nin %26.5’nin mantara bağlı olduğu gösterilmiştir (9,10). YBÜ’de yatan hastalarda *Candida* türlerine bağlı kandidüri insidansı artmaktadır. Bu infeksiyonların çoğu idrar sondasına bağlı olmaktadır. Fakat alınan kültür sonuçlarının çoğunun kolonizasyona bağlı üreme olup olmadığı kesin değildir (9,10).

Kandidüriye bağlı kandidemi gelişme riski %0-10.5 oranlarında bildirilmiştir. Özellikle üriner sistemde tıkanıklık olan hastalarda kandidüriye bağlı kandidemi riski artmaktadır (36, 37).

Aseptomatik kandidüri alt üriner sistemin doku invazyonu olmayan kolonizasyonu sonucu görülür (19). Aseptomatik kandidürinin sıklıkla yaşlı, debil hasta grubunda mortalite riski açısından bir gösterge olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36).

Candida'ya bağlı ÜSİ sıklıkla asendan yolla oluşur ve üriner kateter uygulaması en sık görülen hazırlayıcı faktördür. Mesaneye ulaşan *Candidalar*, özellikle vezikoüreteral reflü veya idrar akımını engelliyici yapısal bozuklukların varlığında böbreğe ulaşarak piyelonefrit ve kandidemiye neden olabilir. Renal tutulum sıklıkla hematojen yolla gelişir. Mantar topunu mantarlar, hifalar, epitelyum hücreleri ve inflamatuvar hücreler oluşturur ve mantar topları üriner sistemin dilatasyonuna uğramış bölgelerinde bulunma eğilimindedir (36, 37).

2.4 Patogenez

Floradaki mantarlar genellikle önce artarak kolonizasyon ve sonra buna bağlı olarak infeksiyon meydana getirirler. Yüzeyel mikozlarda, deri veya mukozanın bütünlüğünün bozulduğu yerlerden yalancı hifleri ile doku içine giren *Candida* tomurcuklanarak oluşturduğu blastokonidyumlarıyla dokuya yayılır. Derin veya sistemik mikozlarda ise genellikle önce GİS kolonizasyonu meydana gelir, sonra mukozayı geçerek kana ulaşır. Fagositik etkinlik yetersizse hemen hemen her organ ve sisteme yerleşebilir (20).

Dermis ya da kan dolaşımına geçen *Candidalara* karşı polimorfonükleer lökositler savunmaya katılırlar. Monosit ve eozinofiller fagositozda rol alırlar. Ayrıca doku makrofajları ve retiküloendotelyal hücreler de *Candidaları* öldürebilirler. Fagositlerin *Candidaları* öldürmelerindeki başlıca mekanizmalar: myeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sistemleri olup kimotripsin benzeri katyonik proteinler üretilip membran geçirgenliğini arttırarak da etki ederler. Isıya duyarlı ve dirençli opsoninler de *Candidaların* fagositozunu kolaylaştırırlar (20, 38).

Floradaki bakteriler, besin maddelerini hızla tüketip toksik maddeler üreterek *Candidaların* çoğalmasını engellerler. *Candidalara* karşı humoral ve hücrel bağışıklık gelişir fakat hücrel bağışıklığın rolü daha fazladır. Yüzeyel deri infeksiyonlarında hücrel bağışıklığın, sistemik infeksiyonlarda ise doğal direncin yanında humoral bağışıklığın öne çıktığı söylenebilir (38, 39).

Candida türlerinin virülans faktörleri; çimlenme borusu oluşturmaları, “slime” faktörü, ekstrasellüler matriks proteinlerine adezyonu sağlayan yüzey integrin benzeri moleküller, sideroforları kullanabilme özelliği, proteaz, fosfolipaz, hyalüronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz ve lipaz enzimleri, endotoksin benzeri aktivite, morfolojik dimorfizm, antijenik çeşitlilik, fenotipik değişim ve hücre duvar bileşenleridir. *Candidalar*ın oral ve vaginal epitel hücrelerine, fibronektine, endotele, trombosit fibrin pıhtılarına ve plastik materyale adezyonu patogeneizde önemlidir. Adezyon, hücrelerin yüzey özellikleri ile ilişkilidir ve mukokutanöz kandidozun bu yapışma ile başladığı kabul edilmektedir. *Candidalar*ın mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır. *Candidalar* içerisinde en sık görülen tür olan *C. albicans*’ın önemli özelliklerinin başında da mukoza yüzeylerine yapışmayı sağlayan adezyon kuvvet yeteneği gelir (21, 38, 40, 41) .

“Slime” faktörü *Candidalar*ın katetere bağlı infeksiyonlarında önem taşır. Damar içi kateter ve protez infeksiyonlarında “slime” faktörü önemli rol oynar. Yabancı cisimler organizmada fibronektin, fibrinojen ve laminin ile kaplanırlar ve bu yüzeye yapışan *Candidalar*, çoğunlukla polisakkarit yapısında bir biyofilm tabakası oluştururlar. Biyofilm tabakası oluşturarak infeksiyonlara neden olan mantar türleri *C. albicans* ve *C. parapsilosis*’dir. Diğer patojenik faktörlerinin yanı sıra *C. albicans* ve *C. albicans* dışı kökenlerde, biyofilmlerin önemli bir virülans faktörü olduğu öne sürülmüştür. Son günlerde yapılan araştırmalarda musin, fibronektin ve mannan bağlayan protein gibi, tükürük veya serum proteinlerinin *Candida* türlerinin biyofilm oluşturmalarını kolaylaştırmadığı; akrilik yüzeylerde *Candida* biyofilmi oluşmasının karmaşık bir olay olduğu bildirilmiştir (21, 30, 40, 41).

Candida türlerinin bir diğer virülans faktörü sideroforları kullanma yeteneğidir. Mantarlar üremeleri için demire ihtiyaç duyarlar. Demir eksikliği durumunda, demir şelatörü olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı sideroforları üretirler. Böylece patojenik özelliklerini arttırmış olurlar (21, 42).

Candida türleri dokulara yayılmalarını kolaylaştıran enzimler salgırlar. Bu enzimlerden proteinaz ve fosfolipazın patojenitede önemi fazladır. İlk olarak Staib ve ark. tarafından saptanan hücre dışı proteazı, moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile araştırılmış ve sekretuar aspartik proteinazı (SAP) salgılanmasının on üyeden oluşan SAP adı verilen bir gen ailesi tarafından kontrol edildiği ortaya konmuştur. SAP gen ailesinin *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.dubliniensis* gibi patojen türlerde bulunması, *Saccharomyces cerevisiae* gibi patojen olmayan mayalarda bulunmaması patojenite ile ilgisini göstermektedir (21, 43). SAP enziminin temel işlevlerinden biri, konak proteinlerini parçalayarak nitrojen sağlamaktır. Bu enzimlerin konak hücre yüzey yapılarını ve hücreler arası yapıları parçalayarak mikroorganizmanın adezyon ile invazyonunda ve konak immun sistem hücrelerini parçalayarak konak savunmasından çıkışında rol aldığı bildirilmektedir (21, 41- 43).

Dokulara yayılmayı kolaylaştıran bir diğer enzim olan fosfolipaz, konak hücre zarındaki fosfolipitleri hidrolize ederek hücreye zarar verir. Fosfolipaz aktivitesi en çok *C.albicans*'ta görülmekle birlikte, *C.glabrata*, *C. parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C. lusitaniae* ve *C. krusei* türlerinde de saptanmıştır (21, 44).

İnfekte dokularda *C. albicans*'ın hem maya hem de miçelli şekli bulunsa da, hif şeklinin aktif semptomlu infeksiyonlarla ilişkili olduğu, saprofit *C. albicans*'ın hemen daima maya şeklinde olduğu, çimlenmekte olan miçelli hücrelerin daha virülanslı oldukları da belirtilmiştir. Çimlenme borusu oluşturan hücrelerin dokuya blastosporlardan 50 kez daha fazla yapıştıkları gösterilmiştir. Bu morfolojik değişim yeteneği *Candida* türlerine avantaj sağlamaktadır. *C.albicans*'ın hücre yüzey antijenlerinde değişiklik oluşması da virülansında önemli rol oynar (21, 30, 40, 41).

Candida türlerinin hücre duvarında bulunan mannan, adezyonu kolaylaştırmakta ve hücresel yanıtı bozarak immün sistemi baskılamaktadır (30, 40, 45).

Virölans faktörleri *Candida* infeksiyonlarının oluşmasında önemli olmakla birlikte konağa ait faktörler daha ön plana çıkmaktadır. Konak savunma mekanizması yüzeyel savunma, humoral savunma ve hücresele savunma olarak 3 basamakta incelenir (21, 30, 40, 41, 45).

Konak savunma mekanizmasında yüzeyel savunma yani sağlam deri bütünlüğü ilk savunma mekanizmalarındandır. Deri yaralanmasına neden olan olaylar sağlıklı bireylerde dahi kutanöz kandidoza neden olabilir. Kutanoz kandidozda hücresele savunma önemli rol oynar. Monosit, makrofaj ve eozinofillerin *Candida* türlerini öldürebilme özellikleri vardır. Makrofajlar mantarların dokulara yayılmasını önleyen bir ortam oluştururlar. Makrofajların *C. albicans*'ı fagosite etmesi ve öldürmesi mannoz reseptörleri ile orantılıdır. Mannoze reseptörleri makrofajlar ve dendritik hücrelerin membranlarında bulunan glikoprotein özellikli yapılardır. Mantarlara karşı konak savunmasında trombositler de önemli rol oynamaktadır. İnfeksiyonun hematogen yayılımında ilk aşamada mantarların trombositlere bağlandığı gösterilmiştir. Bazı *C. albicans* suşlarının trombositlerden salgılanan öldürücü proteinlere karşı diğer suşlardan daha duyarlı olduğu tavşanlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (21, 30, 40, 41).

Candida türleri sıklıkla assenden, bazen de hematogen yolla üriner sisteme ulaşarak, bahsedilen virölans faktörlerini kullanarak üriner sistemde kolonizasyon veya infeksiyona neden olur (25, 31).

2.5 *Candidalar*la bağı gelişen infeksiyonların kliniğı

Candidalar normal flora elmanı olduklarından infeksiyonları çoğı kez endojen kaynaklıdır. Genellikle infeksiyondan önce florada bulunan mantar sayıca bir artış gösterir (kolonizasyon) ve kolonizasyonu infeksiyon izler (5, 9).

2.5.1 Kandidozlar

Yüzeyel ve derin infeksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenir. Yüzeyel

kandidozlar; deri ve mukozaların, derin kandidozlar ise iç organ ve sistemlerin infeksiyonlarıdır. Yüzeyel kandidozlar ağız kandidozu (pamukçuk), genital kandidoz, deri kandidozu, onikomikoz ve kronik mukokutanöz kandidiazis şeklinde görülür. İnvazif *Candida* infeksiyonları yaygın (dissemine) ya da sistemik kandidiyazis olarak da adlandırılır. Bu formun endoftalmit, artrit, osteomyelit gibi lokalize belirtileri olabilir (36).

2.5.2 Gastrointestinal kandidiyazis

Ender bir tablodur. En çok ağır durumdaki kanser hastalarında, AIDS'lilerde görülür. Mukozalarda ülserler oluşur (36).

2.5.3 Pulmoner kandidiyazis

Nötropenik hastalarda mikroorganizmanın hematojen yayılımı sonucu; düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise ağız salgısının aspirasyonu sonucu ortaya çıkar (36).

2.5.4 Menenjit

Dissemine kandidiyazın bir belirtisi olarak ya da bağımsız bir klinik tablo şeklinde gelişebilir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya ventriküloperitoneal şanti bulunan hastalarda, hematojen yayılım sonucu ya da bir travma ile mantarın subdural bölgeye inokulasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (36).

Beyin absesi ve metastatik ensefalit nadir görülen hastalıklardır. Büyük beyin abseleri fokal bulgular verir. Hematojen yolla yayılım sonucu oluşan mikroabseler ise nörolojik bozukluklara yol açmayabilir (36).

2.5.5 Endokardit

Endokarditlerin %2'si *Candida*lara bağlı olarak gelişir. İnfeksiyon özellikle protez kalp kapağı olanlarda ve damar içi madde bağımlılarında artış göstermektedir.

Büyük vejetasyonlar ve büyük damarların embolizasyonu görülebilir (36).

Miyokardit endokarditin bir komplikasyonu olarak abse gelişmesi ya da hematojen yayılım sonucu gelişen yaygın infeksiyonun bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir. *Candida* miyokarditli hastalarda mortalite %50'lere çıkabilir (36).

2.5.6 Üriner sistem infeksiyonları

Kandidüri (fungüri) terimi, infeksiyonun klinik, histolojik veya immünolojik belirtilerinin olmadığı durumlarda *Candidaların* üriner sistemdeki kolonizasyonunu tanımlamak için kullanılır. Ancak infeksiyon tanımını alması için mikroorganizmanın dokuya invazyonu, inflamasyon oluşturması ve hastanın klinik belirti vermesi gerekir. Ayrıca idrar kültürlerinde üreme olması gerekir (18, 46).

Kandidüri, yalnız ÜSİ değil, kolonizasyon, kontaminasyon veya dissemine *Candida* infeksiyonunun da bir belirtisi olabilir (46).

2.5.6.1 Kontaminasyon

Candida türleri deride, daha az olmak üzere gastro-intestinal ve genital sistemin normal florasında yer alırlar. Özellikle diyabetli hastalarda peri-anal bölgenin ve mukozaların kolonizasyonu sık görülür. *Candidaların* kolonize bölgelerden idrara kontaminasyonu dışında, vulvovaginit ve balanit gibi genital sistem infeksiyon varlığında da idrara kontaminasyonu sıktır (18, 20).

2.5.6.2 Kolonizasyon

Kandidüri tekrarlayan kültürlerde gösteriliyorsa bu bulgunun kolonizasyon mu yoksa infeksiyon mu olduğunu saptamak gerekir. Kolonizasyon, sağlıklı kişilerde nadir görülür. Predispozan faktörlerin varlığında (tablo I) kolonizasyon olasılığı artar (7, 8). *Candida* türleri için üriner sistem kolonizasyonunu, infeksiyondan ayıracak basit bir yöntem yoktur. Hastanın risk faktörlerini bulundurması, semptom ve fizik

muayenede bulgularının olmaması ve laboratuvar incelemesinde lökositozun bulunmaması alt üriner sistem kolonizasyonunu düşündürür. Bakteriyel ÜSİ’nda piyüri varlığı ve kantitatif idrar analizi kolonizasyon ile infeksiyon arasındaki farkı ortaya koymasına karşı, piyüri ve lökositoz gibi infeksiyonu düşündüren bulgular kandidürinin infeksiyon tanısında açık tanı kriterleri değildir. İdrar sedimentinde psödohiflerin varlığı veya yokluğu da problemi çözmede yararlı olmamıştır (3). İdrar örneklerinde *Candida* üretmek için kullanılan CLED agar, kanlı agar ve Sabouraud-dekstoz-agar (SDA) gibi çeşitli besiyerlerinde üretilen *Candidaların* koloni sayısı konusu da tartışmalıdır. Kozin ve ark. tek kateter örneğinde veya düzgün alınan orta akım idrarında 10.000 CFU/ml’ yi aşan *Candida* sayılarının böbrek infeksiyonunda önemli olduğunu gösterirken, uzun süreli kateterli hastalardan alınan idrar kültürlerinde 10.000 CFU/ml kriteri uygulanamamıştır (3, 4, 10). Bu hastalarda yüksek oranlar alt üriner sistem veya kateterin zararsız kolonizasyonu şeklinde gösterilmiştir (3, 4, 10).

2.5.6.3 Alt üriner sistem *Candida* infeksiyonu (*Candida sistiti*)

Kolonizasyon için risk faktörünü bulunduran hastalarda dizüri, pollakiüri, idrar sıkışması vb. şikayetleri ve suprapubik hassasiyet gibi fizik muayene bulgularının olması, ayrıca bazen lökositozun saptanması alt üriner sistem kandidozunu düşündürmelidir. Bu hastalarda sistoskopide mesane mukozasında inflamasyon, pamukçuk benzeri oluşumlar ve kar fırtınası etkisi gözlenebilir (3, 4, 10).

2.5.6.4 Üst üriner sistemin *Candida* infeksiyonları

Toplayıcı sistem veya üreterin infeksiyonu olan üst üriner sistemin *Candida* infeksiyonları alt üriner sistemden veya disemine infeksiyonlardan sonra ortaya çıkabilir. Risk faktörlerini bulunduran kandidürili hastalarda dizüri, pollakiüri, idrar sıkışması, bulantı, kusma vb. semptomların yanı sıra ateş, taşikardi, kostavertebral açığı hassasiyeti gibi fizik muayene bulgularının da olması üst üriner sistem kandidozunu akla getirmelidir. Ancak yaşlı ve düşkün kişilerde bu bulgular

olmayabilir. Bebeklerde ve erişkin üriner sistem kandidozunda oligüri ve anüri ender görülür. Bu hastalarda böbrek fonksiyonu ve genel durum bozukluğu anlam taşır. Genellikle lökositöz ve piyüri vardır. İdrarda *Candidaların* gösterilmesi için idrar sedimenti mutlaka boyanmalıdır. Sıklıkla *Candidaların* hem maya hem de psödohif şekilleri ile birlikte lökosit ve eritrosit görülebilir. Amfoterisin B ile mesane yıkama yöntemine rağmen kandidürinin sürmesi üst üriner sistem kandidozu için ipucu olarak değerlendirilebilir. Ancak bu işlemin güvenilirliği henüz hastalarda saptanmamıştır (47, 48). Bazı araştırmacılar serolojik göstergelerin üst ÜSİ'ni, sistitlerden ayırt etmede yardımcı olabildiğini belirttikleri halde bazıları bu yaklaşımların yetersiz olduğunu ileri sürmektedirler (9, 49). Antijen çeşitliliği ve hasta yanıtının devamlılık göstermemesi bu serolojik incelemelerin *Candida* enfeksiyonu için güvenilirliğini azaltmaktadır (45). Üst ÜSİ mantar birikintilerinin oluşturduğu fungal top ve mikro-apse gelişimi ile birlikte olabilir. Bu bulgular iv pyelografide, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografide toplayıcı kanallarda düzensiz dolma defektleri olarak dikkati çeker. Böbrek manyetik rezonans incelemeleri, *Candida* enfeksiyonu tanısı için henüz yeterli bilgi sağlamamaktadır. *Candida* pyelonefrit komplikasyonu olarak papil nekrozu ve nadiren kandidemi gelişebilir. Kandidemi, genellikle tıkanıklıklara neden olabilecek cerrahi girişim, stent yerleştirilmesi, nefrostomi tüpü takılması gibi invazif ürolojik girişim öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir (10, 18, 50-53)

2.5.6.5 Renal kandidoz

Dissemine kandidozlu hastaların %80'nde genellikle organizmanın hematojen yayılımı sonucu renal kandidoz gelişir (45). Renal kandidoz için risk faktörleri hematolojik ve solid organ maligniteleri, postoperatif dönem, immunsupresif tedavi ve intravasküler kateter, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alanlar ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Renal kandidozda klinik belirtiler ateş, titreme ve böğür ağrısıdır. Bu hastalarda renal yetmezlik bulguları olabilir. İdrarda piyüri ve mantar elemanları bulunabilir. Bazen kandidüri bu hastalarda önemli tek bulgudur. Papanicolaou boyasıyla idrarda granüler silendirlerdeki mantar elemanının gösterilmesi böbrek enfeksiyonu için tanı koydurucudur (15). Böbreklerin *Candida*

infeksiyonlarında, patolojik örneklerde peritübüler alanlarda yalancı hifler ve tomurcuklu mayalar ve papiller nekroz gözlenmiştir. Kan kültürlerinde üreme şansı düşüktür. Histolojik olarak kanıtlanmış renal kandidozu olan hastaların ancak yarısının azında kan kültürlerinde üreme saptanmıştır (10, 45).

2.6 *Candida* infeksiyonlarının tanısı

2.6.1 Kültür özellikleri ve biyokimyasal yapıları

Candida türlerinin çoğu yaygın kullanılan basit besiyerlerinde iyi ürerler. Koloniler genellikle 24 saatte oluşmasına rağmen, belirgin üreme genellikle 48-72 saat arasında gerçekleşir. Mayaların 37°C'de üreyebilmeleri önemli özelliklerindendir. Özellikle patojen olan türler 25- 37 °C'de, saprofitler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. *Candida* türleri SDA gibi primer izolasyon besiyerlerinde üreyip genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı kokulu koloniler oluştururlar. Bakterilerin ve hızlı üreyen küflerin üremesini baskılayarak seçicilik sağlamak amacıyla primer izolasyon besiyerinin bileşimine sikloheksimid, gentamisin, kloramfenikol gibi antibiyotikler eklenebilir (21, 25, 47).

Mayaların üreyebilmesi için besiyeri ortamında glukoz, amonyum tuzu, fosfat, biyotin ve serbest metallerin (Fe, Zn, Ca gibi) bulunması, ortam pH'sının 2- 8 arasında olması yeterlidir. *Candida* türleri kemoheterotrofturlar, organik bir azot ve karbon kaynağına gereksinimleri vardır. *Candida* türleri oksijen varlığında spesifik karbohidratları tek karbon kaynağı olarak kullanabilirler. Besinlerini absorpsiyon yolu ile bulundukları ortamdan kolayca sağlayabilmeleri için ortamın nem oranının %95- 100 arasında olması gerekir (21, 32).

Candida türleri kendi aralarında biyokimyasal olarak; karbohidrat fermentasyonu ve asimilasyonu, üre hidrolizi ve nitrat asimilasyonu ile değerlendirilir (21, 23).

2.6.2 *Candida* türlerinin identifikasyonu

Candida türlerinin identifikasyonu makroskopik ve mikroskopik olarak morfolojik karakterlerin incelenmesi ve biyokimyasal özelliklerin değerlendirilmesi ile yapılır (54). Bu temel morfolojik ve biyokimyasal özellikler;

- Kolonilerin ilk üretilme besiyerlerindeki görünümü ve rengi
- Hücrelerin büyüklüğü ve şekli
- Germ tüp oluşturma yeteneğini
- Hif ve / veya psödohif ve klamidospore oluşumu
- Karbonhidrat asimilasyonu
- Nitrat asimilasyonu
- Şeker fermentasyonu

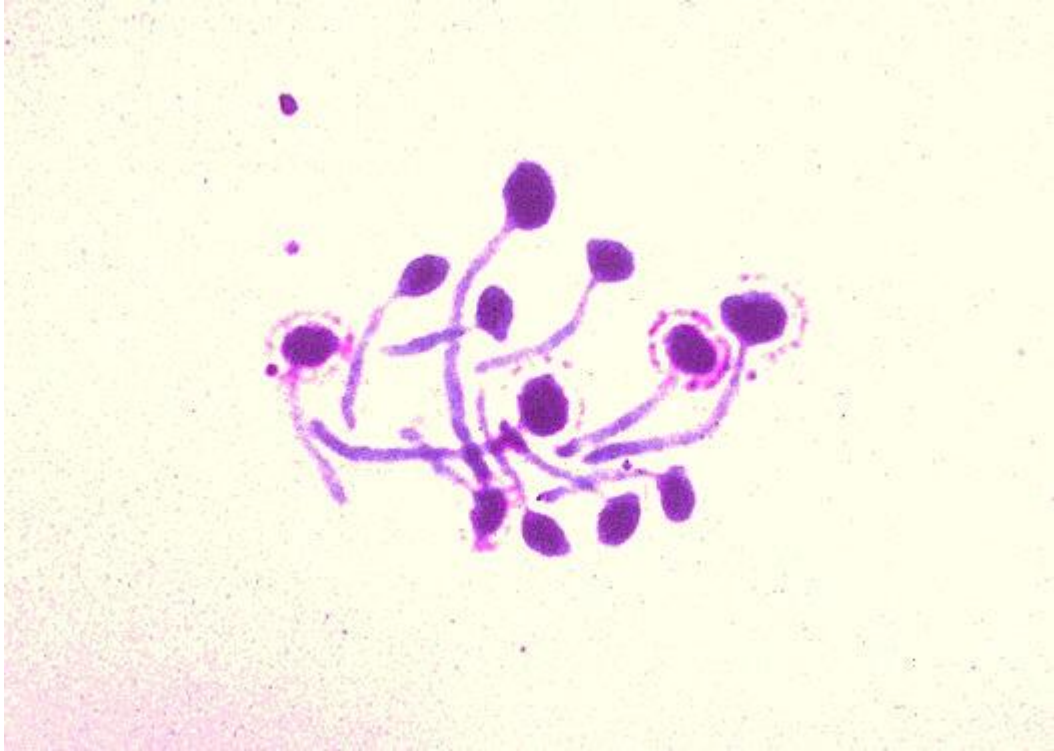
Geleneksel yöntemlerin bazıları özellikle biyokimyasal testler zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle birçok hızlı tanı yöntemi geliştirilmiş ve ticari olarak mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanıma sunulmuştur (54).

2.6.3 *Candida* kolonilerinin görünümü

Candida türleri, genelde SDA, koyun kanlı agar, at kanlı agar gibi rutinde kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik besiyerlerinde iyi ürerler. SDA’da, 25- 37 °C’de üremiş *Candida* kolonileri beyazdan bej rengine ve S tipinden buruşuk yapılı kolonilere kadar değişen renk ve yapıda olabilirler. Koloni rengi geleneksel olarak kullanılan besiyerlerinde ayırt edilemez. Karışık örneklerdeki değişik *Candida* türleri, kromojenik maddeler içeren Chromagar besiyerleri kullanılarak birbirinden ayrılırlar. Özellikle *C.albicans*’ın ayırımında önemli olan bu besiyerlerinde, *Candida* türlerine özgü enzimler kromojenik substratlarla tepkimeye girerler ve kendilerine özgü bir renk oluştururlar (54, 55).

2.6.4 *Candida*larda germ tüp testi, hif, blastospor ve klamidospor yapımı

Candida türlerin identifikasyonunda ilk adım germ tüp testidir. *C.albicans*'ın tanısında hızlı bir testtir; primer ve saf kültürlerden yapılabilir. *C. albicans* ve *C.dubliniensis* türlerinin %95-97'sinde pozitifdir. *C.albicans*'ın bütün türleri germ tüp oluşturmayabilir. Germ tüp, blastosporlardan orjin alan, başlangıç noktasında hiç daralma olmayan ve uzunluğu boyunca hiç kabarıklık yapmayan bir filament olarak gözlenir (şekil 1). Pseudogerm tüpte ise daha büyük bir blastospor vardır ve hif ile bağlantı bölgesinin daha belirgin olduğu gözlenir. Germ tüp testi için insan serumu, yumurta albumini, sığır serum albumini, koagüle tavşan plazması ve koyun serumu kullanılabilir. Rutinde en sık insan serumu tercih edilir (54, 55, 56).



şekil I: Germ tüp testi

Candida türlerinin hif, pseudohif, blastospor ve klamidospor üretme özellikleri mikroskopik olarak değerlendirilir. Bunun için Pirinç unu-Tween 80 agar, Mısır unu (Cornmeal)- Tween 80, Wolin Bevis agar, Oxgall agar veya Czapek Dox-Tween 80 agar besiyerleri kullanılabilir. *C.albicans* kökenlerinin %60'ı klamidospor

oluştururlar. Bu test *C.albicans* ve *C.dubliniensis* türlerinin identifikasyonlarında hızlı bir öntanı basamağıdır. *Candida* türleri yalancı hif (pseudohif) oluştururlar. Yalancı hif arka arkaya tomurcuklanan blastokonidyumların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. *Candida* türleri arasında *C.albicans* blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (54- 57). Tablo II’de *Candida* türlerini diğer türlerden ayıran genel mikroskopik özellikler gösterilmiştir.

2.6.5 *Candida* türlerinde biyokimyasal testler

Candida türlerinin identifikasyonunda kullanılan biyokimyasal testler aşağıda özetlenmiştir (13, 20, 58):

Karbonhidrat asimilasyon testi: Mayaların karbon kaynağı olarak spesifik bir karbonhidratı oksijen varlığında kullanma yeteneklerini ortaya çıkarır. Bu test Wickerman ve Burton gibi rutinde pek kullanılmayan metodlarla yapılabileceği gibi, çeşitli otomatize ve yarı otomatize ticari sistemler kullanılarak da uygulanabilir.

Nitrat asimilasyon testi: Karbonhidrat asimilasyon testine benzer ve mayaların nitrojen kaynağı olarak nitratı kullanma yeteneklerini ortaya koyar.

Karbonhidrat fermentasyon testi: Fermentatif mantarlar karbondioksit ve alkol oluştururlar. Gaz oluşumu ve pH’da değişiklik olmaması fermentasyonu gösterir. Bu test değişik *Candida* türlerini, *Cryptococcus* ve *Rhodotorula* türlerinden ayırmada yararlıdır.

Üreaz testi: Bu test mantarların üreaz enzimi üretebilme kapasitelerini gösterir. Uygun substrat varlığında üre üreazla parçalanarak amonyağı oluşturur. Oluşan amonyak pH’yı yükseltir ve fenol red indikatörü pH artışına bağlı olarak kehribar renginden pembemsi bir renge dönüşür (57).

Tablo III’de *Candida* türlerinin genel morfolojik ve biyokimyasal özellikleri gösterilmiştir (38).

Tablo II: *Candida* türlerini diğer mayalardan ayıran mikroskopik özellikler

Organizma	Yalancı hif	Gerçek hif	Blastokonidiyum	Artrokonidiyum	Anellokonidiyum	Klamidospor	Askospor
<i>B.capitatus</i>	+	+	+		+		
<i>C.albicans</i>	+	+	+		+	+	
<i>Nonalbicans Candida</i>	+	+	+				+
<i>Cryptococcus spp.</i>			+				
<i>Geotrichum spp.</i>		+		+			
<i>Hansenula spp.</i>	+		+				+
<i>Rhodotorula spp.</i>			+				
<i>Saccharomyces spp.</i>	+	+	+	+			
<i>Trichosporon spp.</i>	+		+				

TABLO III: *Candida* türlerinin morfolojik ve biyokimyasal özellikleri

TÜRLER	Pseudo/ gerçek hif	Klami- spor	Germ tüp	Kapsül	ASİMİLASYON												FERMANTASYON					Üreaz	KNO	Asko- spor
					D	M	S	L	G	M	S	I	K	R	T	D	D	M	S	L	G			
Candida Albicans	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	F	-	-	F	-	-	-
Candida Guilliermondii	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	F	-	F	-	F	-	-	-
Candida kefyr	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	F	-	F	F	F	-	-	-
Candida krusei	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F	-	-	-	-	+	-	-
Candida lambica	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	F	-	-	-	-	-	-	-
Candida lipolytica	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Candida lusianiac	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	-	F	-	F	-	-	-
Candida parapsilosis	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	-	-	-	-	-	-	-
Candida nigosa	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Candida tropicalis	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	F	F	-	F	-	-	-
Candida zeynoloides	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

D: Dekstroz, M: Maltoz, S:sukroz, L: Laktoz, G: Galaktoz, M*: Melibiyoz, S*: Selobiyoz, i: inozitol, K: Ksiloz, R: Rafinoz, T: Trehaloz, D*: Dulsitol

2.6.6 *Candida* türlerini hızlı tiplendirme için kullanılan ticari sistemler

Candida türlerinin tiplendirilmesinde kullanılan ticari kitler daha kısa sürede sonuçlanması ve kolay uygulanabilmesinden ötürü sık tercih edilmektedir. Hem sık, hem de az rastlanan türleri 24- 72 saat gibi kısa sürede identifiye eden bu sistemlerin her biri biyokimyasal testleri farklı bir prosedürle kullanır. Auxacolor (Sanofi Diagnostics Pasteur), API ID 32C (bioMerieux), API *Candida* (bioMerieux), Yeast Star (CLARC Laboratories), API 20C AUX (bioMerieux), RapID Yeast Plus system (Innovative Diagnostics Systems), gibi pek çok ticari sistem vardır (54, 56, 58).

2.6.7 *Candida* infeksiyonlarının serolojik tanısı

Özellikle invaziv kandidozların klinik ve mikrobiyolojik tanısında yaşanan sorunlar, kültür dışındaki tanı yöntemlerinin gelişmesini hızlandırmıştır. Son yıllarda hasta serumu ve vücut sıvılarında *Candida* antikorlarını, antijenlerini (mannan, proteaz, enolaz, ısı şok proteini gibi), metabolitlerini ve hücre duvar komponentlerini saptayan testler geliştirilmiştir. Bu testler özel hasta gruplarında fungeminin doğrulanmasında yardımcıdırlar. Fakat özellikle *Candida* infeksiyonlarında, bu maya cinsinin flora üyesi olması nedeniyle başarısızlık gösterebilirler. Sadece referans laboratuvarlarda kullanılan tüp presipitasyon, immüdiffüzyon, lateks aglütinasyon ve kompleman fiksasyon gibi testler *Candida* infeksiyonlarının serolojik tanısında kullanılır (59, 60).

2.6.8 *Candida* infeksiyonlarında moleküler ve genetik tanı yöntemleri

Moleküler ve genetik tanısal yöntemlerin yaygın kullanımı 1987 yılında polimeraz zincir reaksiyonunun (PZR) tanımlanması ile ivme kazanmıştır. Bu tanı yöntemlerini kullanmadan önce test edilecek mikroorganizmayı, klinik örneği, yöntemin duyarlılık, özgüllük, hız ve kolay uygulanabilirlik gibi özelliklerini gözden geçirmek gerekir. Mikolojide moleküler yöntemlerin mantarın klinik örneklerde varlığını saptama ve/ veya tanımlama çalışmalarında, epidemiyolojik amaçlarla izolatlar arasındaki genotipik farklılıkların ortaya konmasında, antifungal dirençlilik

gibi virölans faktörlerinin varlığının genotipik olarak saptanmasında, genom baz dizisi ve mutasyon analizlerinde, klinik örnekte bulunan fungusun canlılığının ortaya konmasında ve filogenetik (taksonomik) incelemelerde kullanıldığı görülmektedir (61, 62).

Candida türlerinin hızlı tanısına yönelik moleküler çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Özellikle akademik merkezlerdeki laboratuvarlarda sık kullanılmaktadır. Ancak moleküler tanı yöntemlerinin her laboratuvarda bulunmaması ve yüksek maliyeti kullanımını sınırlamaktadır (61, 62).

2.7 *Candida* infeksiyonlarında tedavi

Aseptomatik kandidürisi olan üriner kateterli hastalarda, kateterin çıkartılması %41 oranında kandidürinin kaybolması ile sonuçlanmıştır. Üriner kateter değişimi ise %20 oranında kandidürinin kaybolmasına neden olmuştur. Aseptomatik kandidürisi olan üriner kateterli hastalarda flukonazol (200 mg/gün, oral, 14 gün süre ile) tedavisinin uzun dönemdeki eradikasyon açısından plaseboya göre üstün olmadığı gösterilmiştir (34, 36, 63).

Aseptomatik kandidürisi olan üriner kateterli hastalarda, kateter değişimi sonrası persiste eden olgulardaki *Candida* suşlarının persiste etmeyen olgulara göre virölans özellikleri açısından farklılık gösterdikleri saptanmıştır (34, 36).

Üriner kateterli hastalarda aseptomatik kandidüri için hemen antifungal tedavi verilmesi gerekmemektedir. İlk planda kateterin çıkartılması, bunun mümkün olmadığı durumlarda değiştirilmesi uygun görünmektedir. Kateterin çıkartılması veya değiştirilmesi ile kandidüri spontan olarak düzelebilir. Ayrıca risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, örneğin, antibiyotiklerin kesilmesi, diyabetin kontrolü ile çoğu kandidüriler antifungal tedavi gereksizsin kaybolabilir. Gereksiz azol kullanımının yaratacağı dirençli suşlarla infeksiyon sorunu her zaman dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, genitoüriner sisteme invaziv girişim yapılacak kişilerde, nötropenik hastalarda ve

renal transplant hastalarında antifungal tedavi önerilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta özellikle kontaminasyonu dışlamak açısından tedavi öncesi idrar kültürünün tekrarlanmasıdır. Kandidürinin invaziv kandidiyazisin bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır. Sistit, piyelonefrit ve renal kandidiyazi olan hastalarda mutlaka antifungal tedavi verilmelidir (36). Üst ÜSİ' nda tıkanıklığa neden olabilen mantar topunun cerrahi olarak çıkarılması, apsenin drenajı önerilir (17, 36, 38, 47).

Candida sistitlerinde flukanazol (200 mg/gün, oral) 7-14 gün önerilmektedir. Assendan yolla gelişen piyelonefritlerde ise flukonazol (6 mg/kg/gün) veya amfoterisin-B (>0,6mg/kg/gün, IV) 2-6 hafta süre ile önerilmekte, cerrahi drenaj açısından hastanın mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir (36).

2.8 Antifungal İlaçlar

Antifungal tedavinin zaman alması, sabır istemesi yanında tedavinin planlanmasında etkenin ve hastanın immün durumunun iyi bilinmesi gerekir. Bindokuzyüzelli'li yıllara kadar iyod, fenol türevleri, salisilik asid ve türevleri, benzoik asid gibi karbonik asidler kullanılmaktayken, 1951 yılında oral ve topikal etkili polien antibiyotik olan nistatin bulunmuştur. Bindokuzyüzellialtı'da polien bir antibiyotik olan amfoterisin B'nin bulunması sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur. Ardından sitostatik bir madde olarak üretilen flusitozin mantar tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Amfoterisin B ve 5- flusitozin'in uygulamalarının zor olması ve toksik olmalarından dolayı, birçok yeni antifungal ilaçlar geliştirilmiş veya eski ilaçların yeni formülleri yapılmıştır. Bindokuzyüzellisekiz'de oral antifungal olan griseofulvin, 1969'da imidazol türevlerinden klotrimazol ve mikonazol, 1977'de ketokonazol ve 1980'li yıllarda geniş etki alanına sahip flukonazol ve itrakonazol piyasaya sürülmüştür (63- 66).

2.8.1 Polien antifungaller

2.8.1.1 Amfoterisin B

Amfoterisin B ve lipit formulasyonları, polien makrolid antifungal ajanlar olup, hayatı tehdit eden mantar infeksiyonlarında ilk tercih edilen ilaçlardır. Toprakta bulunan *Streptomyces nodosus* cinsi mikroorganizmadan elde edilen amfoterisin B halen en geniş spektrumlu polien grubu bir antifungaldir. Suda çözünürlüğü az olduğundan oral ve intramüsküler emilmez. Genellikle kullanılan formu, intravenöz kullanım için uygun olan amfoterisin B deoksikolat formudur. Fungal hücre membranındaki major sterol olan ergosterole bağlanarak etki eden Amfoterisin B; hücre içindeki potasyum, magnezyum, şekerler ve metabolitlerin hücre dışına sızmasına yol açarak, membranın ozmotik bütünlüğünü bozmakta ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Amfoterisin B, memeli hücrelerin membranında bulunan kolesterole de daha az bir affinite ile bağlanır. Bu özellik amfoterisin B'nin insanlardaki toksisitesinden sorumludur (24, 65).

Amfoterisin B, geniş bir antifungal spektruma sahiptir. Birçok *Candida* türü, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* ve *Mucor* türleri ile *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* gibi mantarların tedavisinde kullanılabilir. Amfoterisin B, *Aspergillus terrius*, *Fusarium* türleri, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium proliferans*, *Trichosporon* türleri ve bazı dermatofitlere etkili olmayabilir. Ayrıca *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* ve *Candida rugosa*'ya azalmış duyarlılığı bilinmektedir. Amfoterisin B, akciğer, dalak, böbrek gibi birçok organ ve dokuya geçebilir fakat beyin omurilik sıvısına (BOS) geçisi zayıftır. Bu sebeple SSS infeksiyonlarında intratekal kullanılabilir. Amfoterisin B nefrotoksik bir ilaçtır. Bunun yanında ateş, miyalji, hipotansiyon, bronkospazm gibi yan etkiler oluşturabilir. Amfoterisin B'nin lipit formulasyonları nefrotoksisite ve diğer yan etkileri anlamlı bir şekilde azaltabilir (24, 65).

Amfoterisin B için direnç sınırı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından $\geq 2\mu\text{g/ml}$ olarak bildirilmiştir. Fungusların çoğu $\leq 2\mu\text{g/ml}$ konsantrasyondaki amfoterisin B'ye duyarlıdır. Dirençli suşlar genellikle amfoterisin B tedavisi sonrası ortaya çıkar. Direnç mekanizması genellikle hücre membranındaki amfoterisin B bağlayan yüzey ergosterolünün kaybıyla ilişkilidir. Amfoterisin

B'ye dirençli kökenlerin genellikle uzamış granülostopenili hastalarda ortaya çıkması sitotoksik kemoterapi veya radyoterapinin dirençli mutantlar oluşturmalarına bağlanmıştır. Sterol sentezini bloke eden azol grubu antifungal ajanlar amfoterisin B'nin hedef yapısını ortadan kaldırarak Amfoterisin B'ye direnç gelişimine neden olurlar (24, 67).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 57 *Candida* izolatının 22 (%38,5)'si amfoterisin B' ye dirençli bulunmuştur. Bunların hepsi nonalbicans suşlardan oluşmaktadır (68).

2.8.1.2 Nistatin

İlk bulunan polien grubu antifungal ilaçtır. Başlıca *Candida* cinsi mayaları etkiler. Ağız ve barsak kandidiyazın lokal tedavisinde kullanılır (69).

2.8.1.3 Piramisin

Fungusid etkilidir. Dermatofitler dahil, mayalar ve mayamsı mantarlara etkili bir antifungal ajandır (69).

2.8.2 Azoller

Azol grubu antifungal ajanlar imidazol ve triazoller denen iki gruba ayrılır. İmidazol grubu azol halkasında 2 nitrojen molekülü içerirken, triazoller 3 nitrojen molekülü içerir. İmidazol grubu içerisinde sadece ketokonazol sistemik etkili iken, flukonazol, itrakonazol ve varikonazolu içeren triazol grubundakilerin tümü sistemik etki gösterir (66, 69).

İmidazol ve triazoller sitokrom p-450 bağımlı enzim sistemine bağlanarak lanosterolün C-14İ demetilasyonunu inhibe eder. Bu enzim lanosterolü ergosterole dönüştürdüğü için, inhibisyonuyla ergosterol sentezi ve dolayısıyla fungal hücrelerdeki membran sentezi inhibe olur (65, 70).

Candida türlerinde azol direnci, çeşitli mekanizmalarla gelişmektedir. Birincisi hedef enzimdeki modifikasyon sonucu, ilacın hedefe geçmesinin azalmasıyla olur. Burada hedef enzim olan lanosterol 14 İ-demetilaz'ı kodlayan ERG11 genindeki nokta mutasyon hedefte değişikliğe yol açarak azollere afiniteyi azaltır. Bir diğer mekanizma sterol sentezi basamaklarında değişiklik sonucunda ergosterol yerine 14 İ-metil fekosterol oluşumudur. Başka bir mekanizmada ise CDR1, PDR5 ve BEN genlerince kodlanan ilaç spesifik eflüks pompalarının artmış ekspresyonu sonucu ilacın atılımında artış olmasıdır. Hücre zarı lipidleri ve sterol yapısındaki değişiklikler sonucunda ilacın penetrasyonunda azalma olması bir diğer mekanizmayı oluşturur. Son mekanizma ise hedef enzimin kopya sayısındaki artış ile ergosterol sentezinde artış ve bunun sonucunda flukonazol ve itrakonazol arasında çarpaz direnç görülmesidir (70-72).

*Candida*larda flukonazole direnç çeşitli kaynaklarda %5-56 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Çoşkun ve ark. Çalışmasında çalışmaya alınan 57 *Candida* izolatının 20 (%35)'si flukonazole dirençli saptanmıştır (68).

2.8.2.1 Ketokonazol

Ketokonazol, imidazol grubu antifungal ajanların lipofilik üyesidir. Sistemik mikoz, dermatofitoz ve kutanöz kandidiazis tedavisinde kullanılmak üzere oral ve topikal formları vardır. Dimorfik patojenlere, *Candida* türlerine, *C.neoformans* ve *Malassezia* türlerine triazol grubu antifungallerden daha az etki gösterirken, *Zygomycetes*, *Aspergillus* türleri ve *Fusarium* türlerine etki etmezler. Hepatotoksik etkileri, endokrinolojik yan etkileri ve gastrik toksisitesinden dolayı sınırlı kullanım alanı bulunmaktadır (66, 69, 73).

2.8.2.2 Flukonazol

Flukonazol oral ve intravenöz formları bulunan, GİS'den emilimi iyi olan, düşük toksisiteli, birinci kuşak triazol türevi antifungaldır. Suda çözülebilir özelliğinden dolayı beyin omurilik sıvısına rahatça geçebilir (74). Flukonazol

Candida türleri, *C.neoformans*, dermatofitler, *Trichosporon* türleri, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi mantar türlerine etkilidir. *C. krusei* ve *C. glabrata*'ya karşı azalmış duyarlılık gösterir. Flukonazol kullanımına bağlı yan etki ve toksik reaksiyonlar nadirdir. Seyrek olarak allerjik reaksiyonlar, anjiyoödem, trombositopeni ve alopesi görülebilir. *Candida* türlerinin birçoğunda flukanozole primer direnç nadirdir. *C.krusei*'nin ise flukonazole karşı intrensek direnç geliştirdiği düşünülür (66, 73-75).

2.8.2.3 İtrakonazol

İtrakonazol, lipofilik triazol grubundan olup kapsül veya solüsyon içinde oral ve intravenöz olarak kullanılır. *Candida* türleri, *Criptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, dermatofitler, *P.boydii*, *Sporothrix schenckii* ve endemik dimorfik patojen mantarları içine alan geniş bir antifungal aktiviteye sahiptir. Flukonazole dirençli *C.glabrata* ve *C. Krusei* suşlarının bazılarına etkilidir. *Zygomycetesler*, *Fusarium* türleri itrakonazole dirençlidir (69, 73, 75).

İtrakonazol, lipofilik olduğundan dolayı BOS geçisi zayıftır. Pürülan eksudalara ve yağ dokusuna yüksek konsantrasyonda geçer. İtrakonazol kandidiyaz, aspergilloz, kromoblastomikoz, histoplazmoz, sporotrikoz, parakoksidomikoz ve kriptokokkoz infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. İtrakonazole bağlı yan etkiler flukonazolle benzerdir. Yüksek dozlarda hipokalemi, ödem ve hipertansiyon yapar. Hepatotoksik etkisi nadirdir (66, 69, 73).

2.8.2.4 Varikonazol

Varikonazol; *Candida* türleri, *C.neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri ve endemik dimorfik patojenlere etkili olan, geniş spektrumlu, triazol grubundan yeni bir antifungal ajandır. Amfoterisin B'ye dirençli olan *Aspergillus terreus* ve *P.boydii* türlerine etkilidir. Varikonazol oral ve intravenöz kullanılabilir. BOS ve diğer dokulara penetrasyonu iyidir. Maya mantarlarına fungostatik etki gösterirken, *Aspergillus* türlerine fungusidal etki

gösterir. Varikonazol, karaciğer enzim anormallikleri, deri reaksiyonları, halusinasyonlar veya konfüzyona neden olabilir. Hastaların üçte birinde geçici görme kaybı oluşabilirse de, genelde iyi tolere edilebilen bir ajandır (66, 69, 75).

2.8.3 Antimetabolitler

2.8.3.1 Flusitozin (5-florositozin, 5FC)

Antimetabolitler içinde kullanılan tek antifungal ajandır. Antifungal aktivitesini, pirimidin metabolizmasını bozarak, fungal hücrelerdeki DNA, RNA ve protein sentezini engelleyerek gösterir. Flusitozin, sitozin permeaz enzimi sayesinde fungal hücre içerisine girer ve sitoplazmada 5-florourasile (5FU) deamine olur. 5FU'de 5-florodeoksiüridin'e dönüşür ve bu da fungal DNA sentezini ve nükleer bölünmeyi sağlayan timidilat sentetazı inhibe eder. Antifungal etki spektrumu *Candida* türleri, *C.neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae* gibi mantarlarla sınırlıdır. Bu mantar türleri için primer direnç nadirdir, ancak flusitozin monoterapisinden sonra gelişebilir. Flusitozin'in suda çözünürlüğü iyi olduğundan oral biyoyararlanımı yüksektir. Yüksek dozlarda serum, BOS ve diğer vücut sıvılarına geçebilir. Serumdaki konsantrasyonu 100 µg/ ml'yi geçtiğinde kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite ve GİS intoleransı görülür. Toksisiteyi önlemek için serum ilaç konsantrasyonunu takip etmek gerekmektedir. Flusitozine sekonder direnç geliştiğinden monoterapide kullanılmaz. Kriptokok ve *Candida* infeksiyonlarında, amfoterisin B veya flukonazol'le kombine edildiğinde daha etkili tedavi sağlar. Flusitozine iki türlü direnç bilinmektedir. Birincisi, ilacın hücre içine alınmasında görevli olan sitozin permeaz enziminin aktivitesinde azalma olmasıdır. İkinci mekanizma ise flusitozinin 5FU dönüşümünü katalizleyen sitozin deaminaz enziminin aktivitesindeki azalmadır (75).

2.8.4 Glukan sentez inhibitörleri

Glukan sentez inhibitörleri, İ-(1,3)-glukan sentetaz enzimini inhibe ederek, mantar hücre duvarında bulunan glukan sentezini bozar. Memeli hücre yapısında İ-(1,3)-glukan olmadığından dolayı mantarlar için selektif bir ilaçtır. Akulasinler, ekinokandinler ve papulokandinler bu gruba ait ilaçlardır. Güvenirliği, etkisi ve tolere edilebilir özelliğinden dolayı günümüzde sadece ekinokandinler klinik uygulamalarda sadece IV kullanılırlar. Ekinokandinler yeni üretilen, oldukça selektif, semisentetik lipopeptid bir antifungaldir. Kullanımda olan üç tane ekinokandinin vardır. Bunlar; kaspofungin (MK-0991), anidulafungin (VER- 002), mikafungin'dir. Kaspofungin invaziv kandidiazis ve aspergilloz tedavisinde kullanılırken, diğerleri *Candida* türlerine karşı fungusidal aktivite gösterir (73, 75).

2.8.5 Allilaminler

Allilaminler “squalen epoksidaz” enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini azaltırlar. Bu grupta sistemik oral ve topikal kullanılan terbinafin ve sadece topikal kullanılan naftilin yer alır. Özellikle terbinafinin etki spektrumu geniştir. Dermatofitler, *Malassezia furfur*, *S.schenckii*, *Aspergillus* ve *Candida* türlerinin tedavisinde etkilidir (73, 75).

2.8.5.1 Griseofulvin

Griseofulvin dermatofit infeksiyonlarında kullanılan oral bir antifungaldir. Mantar hücrelerinin mikrotübüler proteinlerine bağlanıp mitozu baskılayarak etki gösterir. İlacın bulantı, baş ağrısı, diyare, hepatotoksisite, döküntü ve nörolojik belirtiler gibi yan etkileri vardır (73, 75).

2.8.6 Yeni antifungal ajanlar

Günümüzde birçok antifungal ajan araştırma aşamasındadır. Bunlar nistatinin lipozomal formu, yeni triazol grubu ajanlar (posakonazol, ravukonazol),

ekinokandinler (anidulafungin, mikafungin), kitin sentez inhibitörü (nikomisin Z) ve sordarin ve azasordarin deriveleridir. Yeni ilaç geliştirilmesi çalışmalarında bu ilaçların daha az toksik olmasına, ilaç-ilaç etkilesiminin olmamasına ve belirli patojenlere karşı daha etkin olmalarına dikkat edilir (73, 75).

2.9 Antifungal Duyarlılık Testleri

İn-vitro duyarlılık testleri; iki veya daha fazla antifungal ajanın aktivitelerinin ölçümü, invivo aktiviteleri ile korelasyonu ve tedavinin sonucunun tespit edilmesi, normal duyarlı organizmalarda direnci tespit edebilmesi ve yeni geliştirilmekte olan ajanların terapötik potansiyellerini tahmin etmek amacıyla yapılır. Antifungal duyarlılık testi için kullanılan birçok yöntem vardır. Fakat bu yöntemlerin; inokulum büyüklüğü, besiyeri içeriği, pH'sı ve şekli, MIC saptama yöntemi, mantara ait özellikler, ilaçlara ait özellikler ve invivo uyum gibi değişkenler nedeniyle standardize edilmesi gerekmektedir. Mantarlar için standart antifungal duyarlılık testlerinin geliştirilmesi için ilk çalışmalar 1982 yılında National Nosocomial Infections Surveillance (NCCLS) tarafından kurulan bir alt komite aracılığıyla başlatıldı. CLSI'nin antifungal duyarlılık alt komitesi 1982 yılından beri *Candida*larda standardizasyon çalışmalarını sürdürmektedir. İlk olarak 1992 yılında M27, daha sonra sırası ile 1995'de M27-T, 1997'de M27-A, 2002'de M27-A2 ve son olarak 2009 yılında M27-A3 antifungal duyarlılık test kriterleri yayınlanmıştır. CLSI tarafından mayaların antifungal duyarlılıklarının araştırılması için önerilen referans yöntemde *Candida*larda azol grubu ilaçlar, ekinokandinler ve flusitozin için direnç sınır değerleri belirlenmiş, amfoterisin B içinse henüz saptanmamıştır (67, 76, 77).

2.9.1 Mayalar için antifungal duyarlılık testleri

Mayaların antifungal duyarlılık testleri için birçok yöntem geliştirilmesine rağmen laboratuvarlar tarafından en fazla tercih edilen yöntemin buyyon (sıvı) makrodilüsyon yöntemidir. Bu nedenle standardize edilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar incelenerek, 1992 yılında referans standart yöntem açıklanmıştır (M27-P). Sonrasında birçok antifungal ilaç için kalite kontrol suşları belirlenmiş olup

referans buyyon makrodilüsyon yöntemini temel alan buyyon mikrodilüsyon yöntemi geliştirilmiştir. Bindokuzyüzdoksanbeş yılında bu konudaki bilgiler M27-T belgesi ile açıklanarak, 1996 yılında önerilen değişiklikleri içeren M27-A belgesi hazırlanmıştır (67, 76).

2.9.2 Buyyon makrodilüsyon testi

Buyyon makrodilüsyon testleri, mantar izolatlarına karşı tüm antifungal ajanları test etmek için yeterli bir yöntemdir. Örnek sayıları az olan küçük laboratuvarlar için uygundur. Bu yöntem yalnızca *Candida* türleri, *Candida glabrata* ve *Cryptococcus neoformans* için standardize edilmiştir. Dimorfik mantarların maya şekillerine ve filamentöz (küf) mantarlarına uygulanmamıştır. Testin uygulanmasında önce ilaç stok solüsyonları hazırlanır. Stok solüsyonları hazırlanırken ilacın özelliğine göre su, dimetil sulfoksit (DMSO), dimetil formamit (DMF), etil alkol, polietilen glikol ve karboksimetilselüloz kullanılabilir. Steril stok solüsyonları, steril tüpler içerisinde küçük miktarlarda -20°C ile -60°C arasında 3-6 ay saklanabilir. Bu yöntem için kullanılacak besiyeri; glutamin ve pH indikatörü içeren, bikarbonatsız RPMI 1640 sentetik besiyeridir. Bu besiyeri, 0,165 M MOPS (3-N- morfolinopropan sulfonik asit) ile pH 7'ye ayarlanır. Bu besiyeri içerisinde hazırlanan maya inokulumunun 1/2000 sulandırılması yapılır. Hazırlanan maya inokulumu, test besiyeri ile 1/10 oranında sulandırılan antifungal ilaçların bulunduğu tüplere bırakılır ve tüpler karıştırılır. 35 °C'de 46-50 saatlik inkübasyondan sonra görsel olarak değerlendirilir (78, 79).

2.9.3 Buyyon mikrodilüsyon testi

Buyyon mikrodilüsyon testi, M27-A belgesine göre antifungal duyarlılık testleri içerisinde çok sık kullanılan test olmuştur. Prosedür olarak buyyon makrodilüsyon yöntemine benzer ve test sonuçları arasında uyum görülür. Birçok mikoloji laboratuvarlarında, yapılması daha kolay, daha az zaman alıcı, daha ucuz ve 24 saatte sonuç alınabilmesi gibi özellikleri nedeni ile makrodilüsyon testine tercih edilmektedir (78, 79).

2.9.4 Filamentöz mantarların (küflerin) antifungal duyarlılık testleri

Filamentöz mantarların antifungal duyarlılık testlerini standardize etmek için buyyon makrodilüsyon ve mikrodilüsyon yöntemleri NCCLS'in M24-P ve M24-T belgelerine uygun bir şekilde yapılmaktadır (78, 79).

2.10 Antifungal duyarlılık saptamada kullanılan diğer yöntemler

2.10.1 Agar difüzyon testi

Azollerin değişik çözünürlükleri ve polietilen bileşiklerinin stabiliteilerinin kaybı bu testin uygulanmasını sınırlamaktadır. British Society for Mycopathology'nin (BSM) özel bir çalışma grubu *C.albicans* için 1µg flusitozin diskleri standardize ederek bu yönteme adapte edebilmişlerdir (78, 79).

2.10.2 Agar dilüsyon testi

Agar dilüsyon testi, hem mayalar hem küfler için uygulanabilse de, mayalardan ziyade küfler için uygun bir yöntem olarak önerilmektedir. Flusitozin ve imidazollerin bu test ile verdikleri sonuçlar yüksek oranda inokulum büyüklüğüne, inkübasyon zamanına ve testte kullanılan besiyerine bağlıdır. Bu test *C.albicans* suşlarında imidazollere direnci göstermeyebilir (78, 79).

2.11 Referans yöntemlerde yapılan değişikliklerle geliştirilen yeni yöntemler

2.13.1 E test

E test ticari olarak uygulanabilen antifungal duyarlılık testidir. Plastik stripler üzerine çeşitli konsantrasyonlarda emdirilen antifungal ilaçların agarlı besiyerine geçişi ile gerçekleştirilen ve minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerini saptayabilen bir difüzyon yöntemidir. *C.albicans* ve diğer bazı *Candida* türlerinin

flusitozin ve özellikle azollerle yaygın inhibisyon son noktası vermesi, MIK son noktasının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. 1996 yılında yapılan çalışmalarda E testinin MIK değerleri, referans makrodilüsyon MIK değerleri ile amfoterisin B, itrakonazol, flukonazol ve flusitozin için %86 ile %100 oranında uyumlu bulunmuştur. Ketokonazolde uyum daha düşük oranlardadır (77).

2.11.2 Kolorimetrik MIK testleri

Mikrodilüsyon yöntemini esas alan, ancak MIK okunması için kolaylık ve daha objektif bir sonuç elde edebilmek amacıyla ortama bir oksidasyon- redüksiyon indikatörü ilave edilen yöntemlerdir. RPMI 1640 sıvı ortamına kolorimetrik indikatör katılır ve geri kalan basamaklar ise mikrodilüsyon yöntemine benzer bir şekilde yapılır. Oksidasyon redüksiyon indikatörü olarak birçok araştırıcı ticari Alamar mavisini kullanmıştır. Başlangıçta mavi olan bu madde mantarın üremesi ile kırmızı renge dönüşmektedir. MIK değeri kırmızı rengin oluşmasını önleyen en düşük ilaç konsantrasyonudur. İndikatör olarak tetrazolyum tuzları ve sodyum resazurin'de kullanılabilir. Kolorimetrik MIK testleri üremenin görsel değerlendirildiği yöntemlere göre daha üstündür (78, 79).

2.12 Ticari olarak geliştirilen antifungal duyarlılık sistemleri

Günümüzde antifungal duyarlılık testlerinin hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılmasını amaçlayan, kullanıma hazır ticari sistem ve kitler geliştirilmektedir. Bu testler; Candifast (International Microbio/Stago Group, İtalya), Integral Systems Yeasts (Liofilchem Diag, İtalya), Fungitest (Bio-Rad SDP, Fransa), ATB Fungus (bioMerieux, Fransa), Mycostandard (Institut Pasteur, Fransa), Mycototal (Behring Diagnostic, Fransa) gibi testlerdir. Mycototal, Mycostandard, ATB Fungus, Candifast mikrodilüsyon yöntemini esas alan ticari sistemlerdir. Aralarında kullanılan besiyerleri ve denenen antifungal ilaçlar yönünden farklar vardır. Bu ticari sistemler sınırlı ilaç konsantrasyonlarına sahiptirler. Bu sistemlerden sadece ATB Fungus, Mycostandard ve Mycototal, M27-A metoduna uygun şekilde tasarlanmıştır (80, 81).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışmaya Ağustos 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (AKÜTFH)'nde yatan ve idrar kültürlerinde kandidüri tespit edilen 18 yaş üstündeki tüm hastalar dahil edildi. Kandidüri gelişen hastalar, hastane mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar kültürlerin izlenmesi ile belirlendi.

Hastaların ilk kandidüri atakları değerlendirilmeye alındı. *Candida*ya bağlı gelişen ÜSİ'nde, infeksiyon kriteri olarak kabul edilebilecek bir eşik değeri mevcut olmadığından herhangi bir konsantrasyonda *Candida* üremesi anlamlı kabul edildi. Çalışma periyodu içinde idrar kültürlerinde bakteri üremesi $\geq 10^5$ cfu/ml olan hastalar arasından rastgele örnekleme ile seçilen hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Hastalar prospektif olarak hastaya ve laboratuara dayalı, hedefe yönelik aktif surveyans yöntemi ile izlendi. Klinik araştırmalar etik kurulunun 26.04.2012 tarih ve 2012/12-97 sayılı kararıyla çalışma onayı alındı. Hastalara rutin uygulamalar dışında bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme metni kullanılmadı.

Çalışmaya başlanmadan önce ÜSİ tanısı konulan hastaların takibinde kullanılacak bir izlem formu hazırlandı. Hastaların takibi ve tespiti için AKÜTFH İnfeksiyon Kontrol Komitesi (İKK)'nden yardım alınarak, çalışmaya alınacak hastaların seçiminde İKK hemşirelerinin izlem kayıtları ve mikrobiyoloji laboratuvarı sonuçları kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaları takipte kullanılan izlem formu şekil 2'de gösterilmiştir. Bu form her hasta için ayrı ayrı doldurularak, hastalarda; genel risk faktörleri, üriner sisteme yönelik risk faktörleri, kateter kullanım bilgileri, semptomlar, fizik muayene bulguları, biyokimyasal laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik laboratuvar bulguları, tedavi ve tedavi sonucu izlenmiştir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları takip edilerek gerektiğinde tedavi değişikliği yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılmak amacıyla hastalardan herhangi ek bir tetkik istenmemiş, ÜSİ tanısına yönelik rutin olarak istenen biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler izlem için kullanılmıştır.

Hasta Adı soyadı:

Dosya no:

Yaş - Cinsiyet:

Tanı:

Yattığı yeri: Anestezi YB:

Yatış Tarihi:

Dahiliye YB:

Çıkış Tarihi:

Nöroloji YB:

Yatış süresi:

Kültür tarihi	
Kültür Sonucu	

Ateş Yüksekliği	
DM	
Malnütrisyon	
Üriner katerizasyon	
Kateterin takılı olduğu gün	
İmmün siprosif tedavi	
Uzamış hospitalizasyon	
Diğer yandaş hastalıklar	
İnvaziv girişimler	
Steroid kullanımı	
TPN	
Renal yetmezlik	
Hemodiyaliz	
Santral katater kullanımı	
Endotrakeal Entübasyon	
Exitus	
Antibiyotik Kullanımı	
Anemi	

Tarih	
Kreatin	
WBC	
Sedimantasyon	
CRP	

Şekil II: Hastaların izleminde kullanılan takip formu

Çalışmaya alınan hastalardan alınan idrar örnekleri SDA, Eosin Methilen Blue Agar ve kanlı agar plaklarına çizgi ekim metodu ile 0,01 ml ekildi. 18-24 saatlik inkübasyon sonrasında plaklar koloni morfolojisi açısından değerlendirildi. Lam lamel metodu ve Gram boyama ile incelendi. Maya üremesi saptanan koloniler germ tüp testi ile değerlendirilerek *Candida albicans* ayrımı açısından değerlendirildi. Tüm örnekler Phoenix yeast ID otomatize sistem ile tiplendirildi. Integral system yeast plus kiti ile antifungal duyarlılık testleri gerçekleştirildi.

İstatiksel değerlendirilmede, çalışmada elde edilen verilen SPSS 19.0 (Statistical for the Social Science, version 19.0) kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılması ki-kare (χ^2) ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Hastaların 45'ini kandidüri saptanan çalışma grubu, 45'ini ise bakteriüri saptanan kontrol grubu oluşturdu. Çalışma grubunda 25 kadın (% 55.6), 20 erkek (% 44.4) bulunurken, kontrol grubunda 26 kadın (% 57.8), 19 erkek (% 42.2) bulundu. Olgu grubunda yaş ortalaması 69.8 ± 16.07 , kontrol grubunda 66.04 ± 16.74 olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p=0.167$).

Araştırılan risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında DM ($p=0.057$), üriner kateter kullanımı ($p=0.015$), son 30 gün içerisinde invaziv girişim öyküsü ($p= 0.024$), YBÜ'nde yatış öyküsü ($p=0.058$) açısından fark saptanırken; malnütrisyon ($p=0.694$), steroid kullanımı ($p=0.098$), total parenteral nutrisyon (TPN) ($p=0.092$), hemodiyaliz ($p=0.107$), santral kateter kullanımı ($p=0.140$), endotrakeal entübasyon uygulanması ($p=0.057$) ve renal yetmezlik ($p=0.130$) açısından anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızda araştırılan risk faktörleri açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları tablo IV'te gösterilmiştir.

Çalışma grubunda ortalama hastanede yatış süresi 34 ± 23.98 gün, kontrol grubunda 29 ± 45.01 gün olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.017$).

Beyaz küre sayısı, serum kreatinin ve C reaktif protein (CRP) değerleri açısından olgu ve kontrol grubu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma grubunda 43 (% 95.6) hastada kandidüri öncesi antibiyotik kullanımı varken kontrol grubunda 30 (% 66.7) hastada antibiyotik kullanımı vardı. Çalışma grubu kandidüri öncesinde antibiyotik kullanımı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha fazla antibiyotik kullanımı olduğu tespit edilmiştir ($p=0.001$). En sık kullanılan antibiyotik her iki grupta da betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonları olarak belirlenmiştir. Kullanılan

antibiyotikler açısından her iki grubun karşılaştırılması tablo V ‘ de gösterilmiştir.

Tablo IV: Olgu ve kontrol gruplarında risk faktörlerinin dağılımı

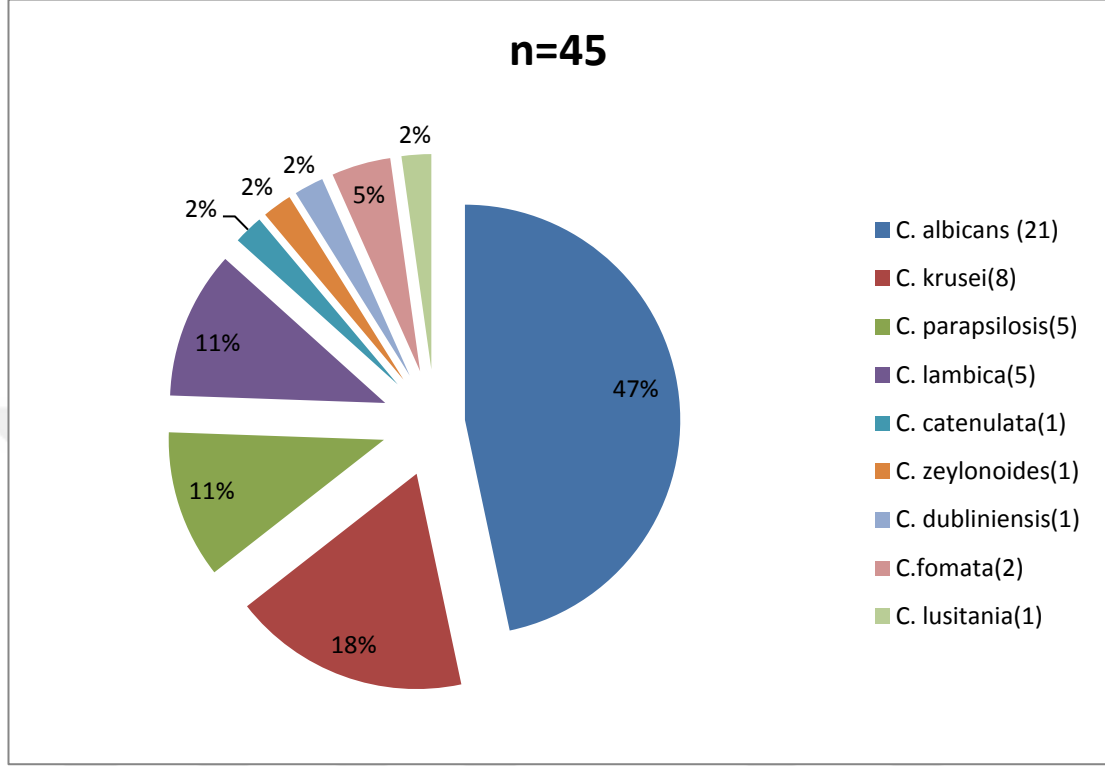
Risk faktörleri	Olgu grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	İstatiksel analiz P χ^2	
Diabetes Mellitus	16(35.6)	8(17.8)	0.057	3.636
Malnütrisyon	4(8.9)	3(6.7)	0.694	0.155
Üriner kateter kullanımı	41(91.1)	3(6.7)	0.015	5.874
İmmüsupresif kullanımı	2(4.4)	9(20)	0.024	5,075
Son 30 günde invaziv girişim öyküsü	13(28.9)	2(4.4)	0.024	5.075
Steroid kullanımı	5(11.1)	11(24.4)	0.098	2.736
TPN kullanımı	27(60)	19(42.2)	0.092	2.846
Renal yetmezlik	21(46.7)	14(31.1)	0.130	2.291
Hemodiyaliz	17(37.8)	10(22.2)	0.107	2.593
Santral kateter kullanımı	25(55.6)	16(35.6)	0,140	3.629
Entübasyon	25(55.6)	16(35.6)	0.057	3.629
Eksitus	22(48,9)	15(33.3)	0,134	2.249
Yoğun bakımda yatış	28(62.2)	19(42.2)	0.058	3.607
Anemi	29(64.4)	24(53.3)	0.284	1.147

Tablo V: Olgu ve kontrol gruplarında kandidüri/ bakteriüri öncesi kullanılan antibiyotikler

Antibiyotikler	Çalışma grubu(n=45) n (%)	Kontrol grubu (n=45) n (%)
Antibiyotik kullananların sayısı	43(95.6)	30(66.7)
Kinolonlar	4(8.9)	4(8.9)
Sefalosporinler	4(8.9)	4(8.9)
Karbapenemler	7(15.6)	7(15.6)
Betalaktam/betalaktamaz inhibitörü	26(57.8)	15(33.3)
Glikopeptidler	2(4.4)	0
Antibiyotik kullanmayanlar	2(4.4)	15(33.3)

Çalışma grubundaki hastaların idrar kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI: Çalışma grubundaki hastaların idrar kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı



Otuz sekiz (% 63.3) hastada idrarda saptanan kandidüri kolonizasyon lehine yorumlandı. Bu hastalarda üriner kateter değişimi yapıldı kandidüri saptanan hastalardan 7 (%15.5) tanesine ÜSİ tanısı konuldu. Bu hastalara flukonazol 6 mg/kg/gün dozunda 2 hafta süreyle verildi. Bu hastaların hepsinde de etken *C. albicans* idi ve flukonazole duyarlı saptandı. İzole edilen suşların antifungallere duyarlılıkları tablo VII’de verilmiştir.

V. TARTIŞMA

Candida infeksiyonlarının prevelansı immünsüpresif ilaçların ve antibiyotiklerin kullanımının artması ve invazif girişimlerin daha sık uygulanmasına bağlı olarak tüm dünyada yükselmektedir (11).

ÜSİ, hastanede yatan hastalarda en sık görülen infeksiyonlardır (82). ÜSİ'lerinden sorumlu etkenler genellikle bakteriler olmakla birlikte, %10'unda fungal etkenler saptanmakta, bunlar arasında da *Candida* türleri ilk sırada yer almaktadır (14, 82). Hospitalize hastalarda, özellikle YBÜ'de takip edilen hastalarda *Candida* infeksiyonu varlığı mortalite ve morbidite ile yakın ilişkili olduğundan, risk faktörlerinin belirlenmesi buna göre gereken önlemlerin alınması, uygun ve erken tedavi önem taşımaktadır (82).

Yapılan çalışmalarda; yaş, cinsiyet, DM, üriner sistem patolojileri, genitoüriner tüberküloz, malignite, kronik böbrek yetmezliği, nötropeni, immünsüpresif tedavi, antimikrobiyal kullanımı, üriner sistemde yabancı cisim varlığı, hemodiyaliz, cerrahi girişim ve böbrek transplantasyonu kandidüriler için risk faktörleri olarak bildirilmektedir (9, 14, 82).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada üriner sistem girişimi varlığı, üriner kateter kullanımı, immünsüpresyon öyküsü, antibiyotik kullanımı hastanede ve YBÜ'de yatış süresinin uzunluğu kandidüri ile ilişkili saptanmıştır (82).

Bizim çalışmamızda DM, üriner kateter kullanımı, immünsüpresif ilaç kullanımı, son 30 gün içerisinde invaziv girişim uygulanması, YBÜ'de yatış öyküsü, hastanede ve YBÜ'de uzun yatış süreleri, antibiyotik kullanımı kandidüri ile ilişkili saptanmış olup sonuçlarımız, literatür sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Kadınlarda üretra kısalığı, üretral masaj ve cinsel aktivite nedeniyle üriner infeksiyon sıklığı erkeklere göre daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kandidüri oranları bayan cinsiyette daha yüksek saptanmıştır. Alpat ve ark.

çalışmasında kandidürisi olan 50 hasta (olgu grubu) ile bakteriürisi olan 43 hasta (kontrol grubu) olmak üzere 93 hasta değerlendirilmiş; hastaların 68 (%73.1)'i kadın, 25 (%26.9)'i erkek olup olgu grubunda erkeklerin oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu izlenmiş olgu grubu ile kontrol grubuyla istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (82).

Passos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 80 erkek ve 73 bayan izlenmiş ortalama yaşları 53 ± 19 yaş olarak saptanmış; 23(%33.8) erkek, 45(%66.2) bayan hastada kandidüri saptanmış olup bayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (12).

Paul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 42(%52.5)'si erkek, 38 (%47.5)'i bayan olmak üzere kandidürili 80 hasta incelenmiş; ortalama yaşları 47 ± 20.7 (1-86) saptanmıştır (52). Passos ve ark. Çalışmasında kadınlarda kandidüri oranı erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (12).

Bizim çalışmamızda kandidürisi olan 45 hasta (olgu grubu) değerlendirilmiştir. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p < 0.05$). Ancak her iki grupta da kadın cinsiyet oranı erkeklerden daha fazla saptanmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamasının sebebi diğer çalışmalara göre daha az sayıda hasta incelenmesi olabilir.

DM hastalarında ÜSİ riski ve kandidüri riski artar. DM, glikozüriye bağlı kadınlarda vulvovestibüler alanda *Candida* kolonizasyonu, bozulmuş konak savunmasına ve azalmış fagositik aktiviteye bağlı mantar invazyonu ve nörojenik mesaneye bağlı üriner staz nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarının önemli bir risk faktörüdür (10, 52). Jain ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların %38.6' sında DM saptanmıştır (83). Paul ve arkadaşlarının çalışmasında plazma glukoz konsantrasyonundaki yüksekliğin kandidüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52). Alpat ve arkadaşlarının çalışmasında DM açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmamış olup 45 kandidürili (olgu grubu) hastadan 18 (%36)'inde

DM saptanmıştır (82). Kauffman ve ark. yaptığı prospektif çok merkezli çalışmada kandidürili 861 hasta incelenmiş 336 (%39)'sında DM saptanmıştır (8). Passos ve ark. çalışmasında %7.4 hastada DM saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da DM hastalarının sayısı çalışma grubunda 16 (%35,6) kontrol grubunda 8 (%17,8) saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç literatür verileriyle uyushmaktadır. Buna göre DM, kandidüri için önemli bir risk faktörü olup diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonun iyi yapılması, diğer komplikasyonları azalttığı gibi, kandidüri olasılığını da azaltılabilir.

Malnutrisyon dünyada immun yetmezliğin en sık nedenidir. Malnutrisyonu olanlarda, beslenme bozukluğu ile infeksiyon hastalıklarına yatkınlık artar: bağışıklık sisteminin işlevinde ve metabolik yanıtlarda bozulma ortaya çıkar. Primer malnutrisyon lenfoid organların atrofisi, viral infeksiyonların reaktivasyonu, fırsatçı infeksiyonlara yatkınlık ile sonuçlanan şiddetli immün yetmezlik ile karakterizedir (84, 85). Malnutrisyonun konak savunmasına etkileri sonucu *Candida albicans*ın fagositozunda inhibisyon oluşmaktadır (84). Kauffman ve arkadaşlarının çalışmasında 146 (%17) hastada malnutrisyon saptanmıştır (8). Passos ve ark. çalışmasında kandidürili 68 hastanın 3 (%4.41)'inde malnutrisyon saptanmıştır (12). Çalışmamızda malnutrisyon açısından olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptanmamış olup verimiz literatürle uyushmamaktadır. Ancak malnutrisyonun önemli bir risk faktörü olmadığı yorumunu yapabilmek için bizim sonucumuzun daha geniş hasta serileri içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının (NÜSİ) etkenleri genellikle gram negatif mikroorganizmalar olup, ya hastaya ait fekal floradan, ya da hastane florasından kaynaklanmaktadır. İnfeksiyon gelişiminde önemli bir risk oluşturan üriner kateteri olan hastalarda etkenler genellikle dışkı florasından kaynaklanan gram negatif basil ve enterokoklardır. Bu endojen bakterilerin yanı sıra uzun süreli hastanede yatan hastalarda hastane florasından kaynaklanan etkenler dışkı florasının yerini alarak NÜSİ'ye neden olabilir (86). NÜSİ (yaklaşık % 80)'i üriner kateterizasyon sonrası oluşmaktadır. Üretral kateter kullanım sıklığının son 20 yılda arttığı bildirilmektedir (86). Hastaneye yatan hastaların yaklaşık %15 - 25 'ine üriner

katater uygulandığı bilinmektedir; İngiltere'de yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastaların % 12.6 'sının üriner kateteri olduğu bildirilmiştir (86). Hastanelerdeki kateter kullanım oranının YBÜ'de belirgin olarak yüksek olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada YBÜ'nde yatan hastaların %75.2 'sinin üriner kateteri olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada YBÜ'nde 48 saatten daha fazla yatırılan hastaların % 96.3'ünde üriner kateter takıldığı gözlenmiştir (86).

İdrar kateterleri iç yüzey boyunca veya kateter dış yüzeylerinden üropatojenlerin üriner sisteme rahat geçişine imkân verirler. Üriner kateter üzerindeki biyofilmler ve diğer yabancı cisimler antimikrobikler ile eradike edilmesi imkânsız bir odak teşkil ederler. Uzun süre kateterizasyon uygulanan hastalarda *Candida spp.* ÜSİ etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (10). Üriner kateterli hastalarda en sık *C. albicans* izole edilmiştir (4).

Candida türleri medikal cihaz yüzeylerine (cam, plastik) kolaylıkla yapışabilir ve biyofilm oluşturabilir. Bu da kateter ilişkili kandidüri patogenezinde önemli bir etmendir. Slime faktörünün özellikle nonalbicans türler ile oluşan infeksiyonlarda daha önemli olduğu saptanmıştır. Patojen türler arasında en güçlü yapışma yeteneği olanlar *C.albicans* ve *C.tropicalis*'tir (15).

Üriner kateterlerin uygulanma süresi ile etkenlerin sıklığı arasında ilişki bulunmaktadır. Kısa süreli kateterizasyonda etkenler sıklıkla *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterococcus spp*, uzun süreli kateterizasyonda ise *E. coli*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii* ve *Morganella morganii* gibi mikroorganizmalardır (87). Elaldı ve arkadaşlarının çalışmasında takip sırasında üriner kateterli hastalardaki NÜSİ ataklarından sıklıkla *E. Coli* (%37.7), *Klebsiella spp* (%17.7) *Candida spp* (%12.7) ve *P. aeruginosa* (%6.9)' nın sorumlu olduğu saptanmıştır (87).

Kateterler kısa, orta ya da uzun süreli olarak uygulanmaktadır (63). Jain ve ark. Çalışmasında hastalarda uzun süre üriner kateterizasyon sonrası kolonizasyon olduğu saptanmış, ortalama kateterizasyon süresi 11.6 ± 6 gün saptanmış olup

kateterizasyon süresi ile *Candidal* kolonizasyon ve nazokomiyal kandidüri arasında direk ilişki saptanmıştır. Kateterizasyon süresi uzadıkça kandidüri süresi artmıştır. Bu da yoğun bakım hastalarında üretral kateterlerin mümkün olduğunca kısa süreli kullanılması gerektiğini göstermiştir (83).

Alpat ve ark. çalışmasında kandidürili 38 (%76) hastada üriner kateter saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (82). Kauffman ve ark çalışmasında 681 kandidürili hastanın 668 (%77.6)'sında üriner kateter saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (8). Paul ve ark. çalışmasında kandidürili 80 hastanın 60 (%75)'inde üriner kateter kullanımı saptanmış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (52).

Colodner ve ark. çalışmasında toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı kandidürilerin klinik karakteristikleri araştırılmış olup toplum kaynaklı kandidürilerin 19 (%15.2)'unda, hastane kaynaklı kandidürilerin 26(%32.9)'sında olmak üzere toplam 45 (%22.1) hastada üriner kateter saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (11).

Mahmoudabadi ve ark. çalışmasında foley kateter kullanımı 21(%17.1) oranıyla risk faktörleri içinde antibiyotik tedavisinin 85 (%69.1) ardından ikinci sırada, DM 14 (%11.4) oranıyla üçüncü sırada saptanmıştır (7).

Baysan ve ark. çalışmasında nozokomiyal kandidürili 100 hastanın %88'inde üriner kateter saptanmıştır (16). Passos ve ark. Çalışmasında yoğun bakım hastalarında *Candida* kolonizasyonu araştırılmış olup, kandidürisi olan 68 hastanın 63 (%92.6)'ünde üriner kateter saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda üriner kateteri olan hasta sayısı olgu grubunda 41 (% 91.1), kontrol grubunda 32 (%71.1) olup üriner kateter kullanımı olgu grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Sonuç olarak üriner kateter varlığı, tüm NÜSİ 'de olduğu gibi kandidürilerde de en önemli risk faktörlerindendir. Bu nedenle

endikasyonsuz üreter kateter kullanılmaması, sadece idrar çıkışı takibi için üreter kateterlerin uygulanmaması, kateter bakımına özen gösterilmesi, ÜSİ gelişim sıklığını azalttığı gibi kandidüri gelişiminide azaltacaktır (86, 88, 89).

Hastane enfeksiyonları açısından en riskli gruplardan birini bağışıklığı baskılanmış hastalar oluşturmaktadır. T hücre bozuklukları; hücresel immün yanıtın oluşmasını etkileyerek çoğunlukla viral enfeksiyon açısından risk yaratır. Nötropenik hastalarda ise daha çok bakteri ve mantar enfeksiyonları sıktır (88).

Aşağıda verilen klinik durumlardan bir veya bir kaçına sahip olanlar “*bağışıklığı baskılanmış hasta*” olarak tanımlanmıştır (88):

- Kronik hastalıklar zemininde oluşmuş immün baskılanma (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, kanser, kalp yetersizliği, v.b.)
- Edinsel veya konjenital immün yetersizlik sendromları (AIDS, değişken immün yetersizlik, Di George sendromu, v.b.)
- İmmüsupresif tedavi (kortikosteroidler, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi, radyoterapi, graft-versus-host hastalığı veya doku reddini engellemek amaçlı kullanılan immüsupresif tedaviler)
- Allogeneik kök hücre nakli

Bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında enfeksiyon gelişimi açısından daha yüksek riske sahip bir alt grup tanımlanmıştır. Bu grup içinde uzamış (> 7-10 gün) ciddi nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500/ μ l) olanlar, allogenik kök hücre nakli hastaları ve yoğun kemoterapi alanlar (yüksek doz kemoterapi rejimleri) yer almaktadır (88).

İmmüsupresif ilaç kullanımları da risk altındaki hasta popülasyonlarını ve dolayısıyla maya enfeksiyonlarını artırıcı etki yapmaktadır. Hematolojik maligniteli olgulardaki enfeksiyon riski, doğrudan granülosit sayısı ile ilişkilidir. Granülosit sayısı 500/ml altına düşmeye başladığında, enfeksiyon insidansı yükselmeye başlar, 100/ml altına düştüğünde çok ciddi ve bakteriyemi ile seyreden enfeksiyonlar gelişir.

Lenfomalı ve lösemili hastalarda kandidoz riski, granülosit sayısı kadar, hastanede yatış süresi ile ilgilidir (24).

Yapılan çalışmalarda immünsupresif ilaç kullanımı kandidürili ile ilişkili saptanmıştır. Mantar infeksiyonlarının görülme sıklığı kullanılan immün sistemi baskılayıcı tedavinin süresi ve dozuyla da yakından ilişkilidir (88).

Colodner ve ark. çalışmasında son 1 ay içerisinde immünsupresif tedavi kullanımı hastane kökenli kandidürisi olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (11). Revankar ve ark. çalışmasında immünsupresif tedavi alan hastaların oranı %2 olarak saptanmış olup istatistiksel değeri bulunmamıştır (37). Paul ve ark. çalışmasında son 30 gün içerisinde herhangi bir immünsupresif ajan kullanımı 16 (% 20) hastada saptanmıştır (52). Kauffman ve ark. çalışmasında kandidürili hastaların 53 (%6.2)'sinde immünsupresif ajan kullanımı saptanmıştır (8).

Bizim çalışmamızda immünsupresif ilaç kullanımı olgu grubunda 2 (%4.4), kontrol grubunda 9 (%20) hastada saptanmış olup immünsupresif ilaç kullanımı kontrol grubunda olgu grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bizim çalışmamıza çıkan sonuca göre immünsupresif ilaç kullanımı kandidüri için risk faktörü gibi görünmemektedir. Ancak literatürde sonucumuzu destekleyecek veri bulunamamış olup literatüre göre immünsupresif ilaç kullanımı kandidüri olasılığı artırıyor gibi görünmektedir. Bizim elde ettiğimiz karşıt sonuç çalışma grubumuzun kısıtlı sayıda olmasından kaynaklanabilir.

Hastalara uygulanan invazif girişimler, doğal bariyerlerin kırılarak infeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır (90). Cerrahi sonrası gelişebilecek infeksiyonlarda en önemli risk faktörleri bu ameliyatların uzun sürmesi, doku perfüzyonunun bozulması, ekstrakorporal sirkülasyon ve beraberinde immün sistemde çeşitli düzeylerde bozukluklar şeklinde sayılabilir. Bunun ötesinde ameliyattan çıkan hastalarda damar içi kateterler gibi infeksiyon kaynağı olabilecek birçok iatrojenik girişimler riski artırmakta ve hastaların gelişmiş tıbbi desteklerle YBÜ'de izleme

sürelerinin uzaması, *Candida* enfeksiyonlarının görülme olasılığını yükseltmektedir (50). Alpat ve ark. çalışmasında 6 (%12) hastada invazif girişim saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (82). Kauffman ve ark. çalışmasında 681 kandidürili hastanın 450 (%52.3)'ünde invaziv girişim öyküsü saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda son 30 gün içerisinde invaziv girişim uygulanan hastaların sayısı olgu grubunda 13 (%28.9), kontrol grubunda 2 (%4.4) olup olgu grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Bazı kandida türleri glukoz içeren sıvılarda slime tabakasına benzer tabakalar oluşturmaktadır. Total parenteral beslenme sıvısı alan hastalarda fungal enfeksiyonların artışının bu mekanizma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Passos ve ark. çalışmasında 51 (%75) hastada TPN uygulanması saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda TPN alan hastaların sayısı olgu grubunda 27 (%60), kontrol grubunda 19 (%42.2) olarak saptanmış olup iki grup arasında TPN kullanımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

ÜSİ görülme sıklığı açısından renal yetmezliği olan hastalar ile genel populasyon arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancak kronik renal yetmezliğe neden olan kronik hastalıklar (DM, Hipertansiyon, papiller nekroz, nefrolitiazis, nörojenik mesane vb.) ÜSİ gelişimi için risk faktörü oluştururlar. Ayrıca renal yetmezlikli hastalarda da, üriner kateterler, sistemik enfeksiyona yol açan damar içi kateterler ÜSİ gelişiminde etkili olabilirler (91).

Paul ve ark. çalışmasında 80 kandidürili hasta incelenmiş ve 28 (%35) hastada renal yetmezlik saptanmıştır. Bu çalışmaya göre renal yetmezlik ile kandidüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (52). Kauffman ve ark. çalışmasında 861 kandidürili hastadan 65 (%7.5) hastada böbrek yetmezliği saptanmış (92). Colodner ve ark. hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı kandidürili hastaları risk faktörleri açısından karşılaştırdığı çalışmada 125 toplum kaynaklı kandidüri olgusunun 14 (%11.2)'ünde, 79 hastane kaynaklı kandidüri olgusunun 22 (%27.8)'sinde renal yetmezlik saptanmış, renal yetmezlik hastane kaynaklı olgularda daha yüksek oranda görülmüştür (11). Alpat ve ark. çalışmasında kandidürili olgu

grubunun %16'sında renal yetmezlik saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (82). Bizim çalışmamızda olgu grubunda renal yetmezliği olan hasta sayısı 21 (%46.7), kontrol grubunda 14 (%31.1) olarak saptandı. Renal yetmezliği olan hastalarda kandidüri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte oran olarak bakıldığında sonucumuz literatürle uyumlu görünmektedir.

YBÜ' inde genel durumu bozuk hastaların daha fazla izlenmesi, geniş spektrumlu ve çoklu antibiyotik kullanımının artması, büyük cerrahi girişimlerin ve yapay protez kullanımının yaygınlaşması sonucu fungal infeksiyonlarda artış görülmüş ve fırsatçı patojenler arasında en önemli yeri mantarlar almıştır. YBÜ' de uzun süreli kateterizasyon ve ikiden fazla antibiyotiğin kullanımı başta olmak üzere, mevcut konak ve çevre şartları *Candida* infeksiyonlarına eğilimi artıran başlıca faktörlerdir (93). YBÜ'de *Candidalar* infeksiyon etkenleri arasında 4. sırada yer almaktadır (93). İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 7 günden fazla YBÜ'de yatan hastaların %22'sinde kandidüri gelişmiş. Fransa'da yapılan benzer bir çalışmada 1000 YBÜ hastasından 27.4'ünde kandidüri gelişmiş kandidüri görülme süresi 17.2 ± 1.1 gün olarak saptanmıştır (9). Jain ve ark. çalışmasında 13 günden uzun süreli YBÜ yatışlarında kandidüri riskinin arttığı saptanmıştır (83). Harris ve ark. C. Glabrata ve C. Albicans'a bağlı kandidürileri risk faktörleri açısından karşılaştırmış, her iki grupta da YBÜ' de yatış öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (94). Mahmoudabadi ve ark. yaptıkları çalışmada YBÜ' den alınan örneklerin %39.1' inde kandidüri saptanmıştır (7). Alpat ve ark. çalışmasında yoğun bakımda ortalama yatış süresi kandidürili hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda kandidürili hastalarda 28 (%62.2), kontrol grubunda 19 (%42.2) hastada YBÜ'de yatış öyküsü saptanmış olup, çalışma grubunda anlamlı olarak yüksektir. Bulgumuz literatürü destekler niteliktedir. Diğer fırsatçı infeksiyonlar gibi kandidürileri önlemenin yollarından birisi de, hastaları olabildiğince YBÜ' de kısa süre tutmak olmalıdır. Mutlak gereklilik olmadıkça, hastaları YBÜ'de izlememek, genel durumu düzelen hastaları olabildiğince hızlı şekilde YBÜ'den çıkararak gerekirse servislerde daha sık takiplerle izlemek fırsatçı infeksiyonlardan korumanın bir yolu olabilir.

Antibiyotik kullanımına bağılı perinedeki normal floranın bozulması ve fırsatçı patojenlerin hızla çoğalması üriner infeksiyonlara neden olmaktadır (51, 92). Ayrıca antibiyotik kullanımı üriner sistemde *Candida* kolonizasyonuna yatkınlığı artırmaktadır (51, 92). Antibiyotikler, bakteriyel florayı baskılayarak glukoz üzerindeki rekabeti kaldırmakta ve *Candidaların* daha rahat gelişmesine yol açmaktadır. Antibiyotikler, vajinal florayı da bozabilmektedir . Kolonizasyon sonrası translokasyon infeksiyon ile sonuçlanmaktadır (24). Normal endojen barsak florasının patojen mikroorganizmalarla kolonizasyonu engellediğı bilinmektedir. Kolondaki anaerobik bakteriler en önemli savunma mekanizmasını oluşturur. Ancak antibiyotik tedavisiyle patojen suşların çoğalması, direnç gelişimi veya dirençli suşların seçilmesi, sonuçta kolonizasyon direncinin kırılmasına neden olur. İnsanlarda mayalar dahil bir çok mikroorganizmanın kan dolaşımına geçmesinde en önemli giriş kapısı GIS'dir. *Candidaların* intrinsek motilitesi olmamasına karşın; sağlıklı kişide oral yolla alındıktan bir süre sonra barsak lümeninden transloke olabileceğı bilinmekte olup bir kez lamina propriaya ulaştıktan sonra maya hücreleri lenfatiklerde ve kan damarlarında serbest olarak ya da makrofaj içinde saptanabilmektedir (95). Haris ve ark. *C. glabrata* ve *C. albicans*'ın etken olduğı kandidürileri risk faktörleri açısından karşılaştırıldığı çalışmada penisilin ve vankomisin kullanımı her iki grupta da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (94). Passos ve ark. çalışmasında kandidürili hasta grubunun tamamında antibiyotik kullanım öyküsü saptanmıştır (12). Paul ve ark. çalışmasında 80 hastadan oluşan çalışma grubunda son 30 gün içinde antibiyotik tedavisi olan hastaların sayısı 73 (%91.2) saptanmıştır (52). Alpat ve ark. çalışmasında olgu grubunda kandidüri öncesi bir antibiyotiğın kullanım oranı, kontrol grubunda bakteriüri öncesi antibiyotik kullanım oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 50 kandidürili hastanın 43 (%86)'ünde antibiyotik kullanımı mevcut olup, olgu ve kontrol grubunda kandidüri/ bakteriüri öncesi en çok kullanılan antibiyotiğın kinolon grubu 42 (%20.9) olduğı saptanmıştır (82). Weinberger ve ark. yaptığı çalışmada kandidüri ile en güçlü korelasyon meropenem ve seftazidim kullanımında gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımı çalışma grubunda 43 (%95.6), kontrol grubunda 30 (%66.7) hastada saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğı tespit edilmiştir. Bu da bize kandidüri gelişimini

önlemek için antibiyotiklerin uygun doz ve sürelerde kullanılması ve gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

Bindokuzyüzkırklardan sonra antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak *Candida* infeksiyonlarında büyük artışlar görülmüştür. Fırsatçı bir patojen olan *Candidalar* immünsuprese, YBÜ’de yatan hastalarda kandidüri etkenleri içinde *C.albicans* hala en sık görülen patojendir. İkinci sırada ise *Candida glabrata* bulunmaktadır (36). Bizim çalışmamızda üreyen *Candida* türleri içerisinde en sık *C. albicans* tespit edildi. Nonalbicans *Candidalar* içinde ise en sık karşılaştığımız tür *C. krusei* oldu. Tablo VIII’de kandidürilerde etken dağılımının araştırıldığı farklı çalışmaların sonuçları ile çalışmamızda üretilen *Candida* türlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Son yıllarda *Candida* infeksiyonlarının insidansındaki artışa paralel olarak pek çok yeni antifungal ajan kullanıma girmiş ve bunların profilaksi ve tedavide kullanımları giderek yaygınlaşmıştır. Azol grubu antifungal ajanların sık kullanılması ile hem *C. albicans* dışındaki türlerde artış hemde antifungal ajanlara dirençte artış saptanmıştır ve bütün bunların sonucunda antifungal ajanların invitro duyarlılıklarını ölçen testlerin önemi artmış ve buna yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1990 yılı öncesinde fungal infeksiyon etkeni olarak non-albicans *Candida*’lar %10- 40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35- 63’e ulaşmıştır (34). *Candidaların* tür dağılımları, çalışılan merkez, çalışılan hasta popülasyonu ve coğrafi bölgelerin özelliklerine göre değişmektedir. Antifungallerin tedavi ve profilaksi amaçlı olarak gelişigüzel ve sık kullanımı bazı mantar türlerinde direnç gelişimine neden olmuştur. Antifungal direnç gelişimi mevcut olduğunda klinik, in vitro (mikrobiyolojik) ve moleküler açıdan inceleme ve izlem yapılması gerekir (71).

Antifungallere karşı oluşan primer (intrensek) ve sekonder (kazanılmış) direnç, invitro (mikrobiyolojik) direnci oluşturur ve son 30 yılı aşkın süredir artış gösteren mantar infeksiyonu ile yakından ilişkilidir. MİK’da artma invitro direnç

Tablo VIII: Değişik çalışmalarda kandidürilerde üretilen *Candida* türlerinin dağılımı

	<i>C. Albicans</i>	<i>C. Glabrata</i>	<i>C. Tropicalis</i>	<i>C. Haemulonii</i>	<i>C. Kruse</i>	<i>C. Fomata</i>	<i>C. Kefy</i>	<i>C. Lipolytica</i>	<i>C. Catenulata</i>	<i>C. Lambica</i>	<i>C. Parasilosis</i>
Jain (83)	23.5	0	52.9	11.7	0	5,8	0	0	0	0	5,8
Navin (23)	23.8	21.3	30.5	0	1.8	0	0	0	0	0	1.2
Weinberger (13)	56.4	15.7	19	0	1.8	0	0.7	0.1	0	0	6.1
Kauffman(92)	51.8	15.6	7.9	0	1	0	0	0	0	0	4.1
Mahmoudabadi (7)	53.3	24.4	3.7	0	2.2	0	0	0	0	0	0
Kaya (95)	68.9	11.1	6.7	0	2.2	0	8.9	0	0	0	2.2
Korkmaz	46.7	0	0	0	17.8	4.4	0	0	2.2	11.1	11.1

olarak tanımlanmış olsa bile belirlenmiş olan MİK değeri her zaman direncin en optimal düzeyi olarak kabul edilmez. Özellikle ekinokandinlere duyarlılık durumu belirlenirken mantar hücrelerinde morfolojik değişim yapan ilaç konsantrasyonunu belirleyici minimum efektif konsantrasyon (MEK)'un daha uygun olduğu gösterilmiştir (71).

Ciddi mantar hastalıklarında, mantar hücre zarındaki ergosterol ile etkileşerek fungisid etki gösteren amfoterisin B; ve ergosterol sentezini inhibe eden flukonazol, itrakonazol ve ketokonazol gibi ilaçlar sıklıkla tercih edilmektedir (71).

Özbek ve ark. yaptığı bir çalışmada antifungal duyarlılık testlerinde ise amfoterisin B ve flusitozine direnç görülmezken, flukonazole %1.81, vorikonazole ise %3.63 oranında direnç saptanmıştır (34). Yılmaz ve arkadaşları, 100 *Candida* suşunda amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol etkinliğini E test yöntemiyle ölçülmüş ve *C. albicans* suşlarda duyarlılıkları sırasıyla %98, %58 ve %56; non-albicans suşlarda etkinlikleri sırasıyla %96, %44 ve %64 olarak saptanmıştır (70).

Bizim çalışmamızda *C. albicans* suşlarının %9.5'u flukonazole, %9.5'u da varikonazole dirençli bulundu. Literatüre göre oranlarımız yüksek görünmektedir. Bu nedenle *C. albicans*'da antifungal direnç surveyansı yapılması hastanemiz için ampirik tedavi seçimini belirlemesi açısından, önemli görünmektedir.

Amfoterisin B, polien türevi bir antifungal ajandır. Amfoterisin B' ye karşı direnç nadir görülmekle beraber, *C.guilliermondii*, *C.lusitaniae* gibi türlerde primer direncin olduğu bilinmektedir (6). Bizim yaptığımız çalışmada *C.lusitaniae* amfoterisin B'ye karşı %100 oranında dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda *Candida albicans* amfoterisin B'ye % 4.8 oranında dirençli bulunmuştur.

Flusitozin'e bağlı primer direnç non-albicans türlerinde görülmekle beraber sekonder direnç daha fazladır. NCCLS'in flusitozin için belirlediği direnç sınırı 32 µg/ml'dir (98). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida suşlarıyla yapılan başka bir çalışmada, *C.albicans*'a karşı flusitozin direnci saptanmazken, tüm türlerde

toplam direnç % 1.1 bulunmuştur (99). Yenişehirli ve ark. YBÜ'den gelen kan örneklerinden ürettikleri 68 *C.albicans* suşunda flusitozin direncine rastlamamışlardır (35). Bizim çalışmamızda da *C. albicans*'da flusitozin direnci görülmemiştir.

Nawrot ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hemotolojik rahatsızlığı bulunan çocuk ve erişkin hastaların steril vücut sıvıları ve kan örneklerinden izole ettikleri *candida* suşlarının antifungal duyarlılıklarını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışılan 206 suşdan %99'unu Amfoterisin B'ye duyarlı olarak saptamışlardır. Sadece bir *C. krusei* amfoterisin B için orta derecede duyarlı olarak bildirilmiştir. Flukonazol için; *C. albicans*'ta 109 suş duyarlı, 4 suş orta derecede duyarlı, 5 suş dirençli, *C. glabrata*'da 9 suş doza bağımlı duyarlı, 4 suş dirençli, *C. krusei*'de 10 suş dirençli, diğer kandida suşlarında 11 suş doza bağımlı duyarlı, 6 suş dirençli olarak bildirilmiştir (96).

2006 yılında yapılan bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *C.albicans* ve non-albicans türlerine karşı itrakonazol direnci sırasıyla %24.7 ve %20.4 bulunmuştur (97). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 75 maya izolatının 20'sinde (%26.6) itrakonazol direncine rastlanmıştır. Direnç oranlarını *C.albicans* ve non-albicans türlerinde sırasıyla, %19.5 ve %35.2 olarak saptanmıştır (21).

Flukonazol, geniş etki spektrumlu olması ve toksisitesinin az olmasından dolayı yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajandır. Flukonazolun yaygın şekilde kullanılmasıyla flukonazole doğal dirençli *C.krusei* ve *C.glabrata*'ya bağlı infeksiyon oranlarında artış gözlenmektedir ve bundan dolayı primer flukonazol dirençli suşların etken olduğu infeksiyonların da artmasına neden olduğu bilinmektedir (6). Phaller ve ark. ABD'de, 1997 NCCLS referans metodunu kullanarak yapmış oldukları çalışmada, *C.albicans* izolatlarında flukonazol direncini %10 olarak saptamışlardır (72). Litvanya'da yapılan bir çalışmaya göre, ATB FUNGUS 2 agar mikrodilüsyon testi ile *C.albicans* ve non-albicans türlerdeki flukonazol direnç durumu; %15.1 ve %4.1 bulunmuştur (97).

Sonuç olarak, henüz özellikle *C. albicans* için antifungal direnç çok önemli bir sorun gibi durmamakta ancak, kandida infeksiyonlarının arttığı ve daha sık antifungal kullanımı gerektiği dikkate alınır, duyarlılık surveyansının yapılması, gelecek yıllardaki ampirik antifungal tedavilere ışık tutması açısından önemli görülmektedir.



VI. SONUÇ

Kandidürilerin tedavisinde başarıya ulaşılmasında: risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve etken *Candida* türünün duyarlılık paterninin bilinmesi önemlidir. Özellikle YBÜ’de izlenen hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek oluşu ve *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının farklılığı nedeniyle tedavinin hastanın durumuna ve etken *Candida* türüne göre düzelmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda DM, üriner kateter kullanımı, son 30 gün içerisinde invaziv girişim öyküsü, hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, YBÜ’nde yatış öyküsü ile kandidüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna karşılık malnütrisyon, steroid kullanımı, TPN, hemodiyaliz, santral kateter kullanımı, endotrakeal entübasyon uygulanması ve renal yetmezlik ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak antibiyotiklerin kontrollü kullanımının, üriner katater girişiminin uygun endikasyonlarda yapılmasının, diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonun sağlanmasının ve gerek hastane gerekse yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin kısaltılmasının kandidüri sıklığının azaltılmasında etkili olacağı düşünülmüştür.

VII. ÖZET

Candida infeksiyonlarının prevelansı immünsüpresif ilaçların ve antibiyotiklerin kullanımının artması ve invazif girişimlerin daha sık uygulanmasına bağlı olarak tüm dünyada yükselmektedir. ÜSİ, hastanede yatan hastalarda en sık görülen infeksiyonlardır. ÜSİ'larından sorumlu etkenler genellikle bakteriler olmakla birlikte, %10'unda fungal etkenler saptanmakta, bunlar arasında da *Candida* türleri ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışmada hastanede yatan hastalarda kandidüri için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ağustos 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında AKÜTFH' nde yatan ve idrar kültürlerinde kandidüri tespit edilen 18 yaş üstündeki tüm hastalar dahil edildi. Her hasta için genel risk faktörleri, üriner sisteme yönelik risk faktörleri, kateter kullanım bilgileri, fizik muayene bulguları, biyokimyasal ve mikrobiyolojik laboratuvar bulguları izlem formumuza kaydedildi. İzole edilen candida türleri Phoenix yeast ID otomatize sistem ile tiplendirildi. Integral system yeast plus kiti ile antifungal duyarlılık testleri gerçekleştirildi.

Çalışmaya 45'i kandidüri saptanan çalışma grubu, 45'i bakteriüri saptanan kontrol grubu olmak üzere 90 hasta alındı. Araştırılan risk faktörlerinden DM (p=0.057), üriner kateter kullanımı (p=0.015), son 30 gün içerisinde invaziv girişim öyküsü (p=0.024) , hastanede yatış süresi (p=0.017), antibiyotik kullanımı (p=0.001), YBÜ'nde yatış öyküsü (p=0.058) çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede sık tespit edildi. Kandidürili hastaların 21'inde *C. albicans*, 8'inde *C. krusei*, 5 hastada *C. parapsilosis*, 5 hastada *C. lambica* üremesi saptandı. *C. albicansta* amfoterisin B'ye %4.8, *flukonazole* %4.5, *varikanozele* %9.5 direnç saptanırken flusitazine direnç saptanmadı.

Sonuç olarak antibiyotiklerin kontrollü kullanımının, üriner katater girişiminin uygun endikasyonlarda yapılmasının, diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonun sağlanmasının ve gerek hastane gerekse yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin kısaltılmasının kandidüri sıklığının azaltılmasında etkili olacağı

düşünülmüştür.



VIII. SUMMARY

The prevalence of *Candida* infections increases all over the world due to increased use of immunosuppressive drugs and antibiotics, more often application of invasive procedures. Urinary tract infections (UTI) are the most common infections in hospitalized patients. Although the bacteria are the most common agents of UTI, fungal agents are isolated from % 10 of all cases and *Candida* species are most common in these cases. This study is aimed to determine the risk factors of candiduria in hospitalized patients.

This study included the patients above 18 years old people who had positive urine cultures for *Candida* spp. between August 2012- August 2013. We recorded the general risk factors, physical examination findings, biochemical and microbiological laboratory results for each patient. *Candida* species which are isolated from the patient identified with Phoenix yeast ID automatize system and antifungal sensitivity tested with integral system yeast plus kit.

The study included 90 patients; the study group 45 patients who had candiduria, and control group 45 patient who had bacteriuria. Among investigated risk factors, DM ($p=0.057$), urinary catheter usage ($p=0.015$), invasive procedure performed in last 30 days ($p=0.024$), long term hospitalization ($p=0.017$), antibiotic usage ($p=0.001$), history of intensive care unite (ICU) admition ($p=0.058$) were found more frequent in study group then the control group. The most frequent isolated *Candida* species was *C.albicans*. Among isolated *C. albicans*; %4.5 of them was resistant fluconazole, %4.8 of them was resistant amphotericine B, %9.5 of them was resistant variconazole. No resistance was found to flusitozin.

In result of the this study; controlled use of antibiotics, performing urinary catheterization with appropriate indications, regulation of blood sugar in diabetic patients and the shortest appropriate period of hospitalization are thought to be effective in reducing frequency of candidiuria.

IX. KAYNAKLAR

1. Tuon FF, Amato VS, Penteadó Filho SR. Bladder Irrigation With Amphotericin B And Fungal Urinary Tract Infection-Systematic Review With Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* 2009;13;701-6.
2. İnci R. Hilmioğlu S. Nozokomiyal Fungal İnfeksiyonlara Yaklaşım *Klinik Derg*, 2000, Cilt:13 (Özel Sayı:1); 28-31.
3. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, Susceptibility Profile For Fluconazole And Risk Factors For Candidemia In A Tertiary Care Hospital In Southern Brazil. *J Infect Dis.* 2005; 9: 411-8.
4. Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral Fluconazole Compared With Bladder Irrigation With Amphotericin B For Treatment Of Fungal Urinary Tract Infections In Elderly Patients. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 30-5.
5. Bruun B, Westh H, Stenderup J. Fungemia: An Increasing Problem In A Danish University Hospital 1989 To 1994. *J. Clin Microbiol Infect.* 1995; 1: 124-126.
6. Bayram Y. Gültepe B. Güdücüoğlu H. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu Ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması *Van Tıp Derg*; 2012, 19: 177-181.
7. Zarei MA, Zarrin M, Ghanatir F, Vazirianzadeh B. Candiduria In Hospitalized Patients In Teaching Hospitals Of Ahvaz. *Iran J Microbiol.* 2012; 4:198-203.
8. Zarei MA, Majid ZMB. Antifungal Susceptibility Of Candida Species Isolated From Candiduria. *J Microbiol.* 2013; 6, 4-28.
9. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections *Epidemiology Clin Infect Dis.* 2011; 52 (Suppl 6): 433-436.
10. Lundstrom T, Sobel D. Nosocomial Candiduria: A Review. *J.Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1602-7.
11. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Eur Community-Acquired And Hospital-Acquired Candiduria: Comparison Of Prevalence And Clinical Characteristics. *J. Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 301-5.
12. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos JDE, Batista MDE, Silva MDO. Candida Colonization In Intensive Care Unit Patients' Urine. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100: 925-8.
13. Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik SD, Samra ZJ Correlation Between Candiduria And Departmental Antibiotic Use. *Hosp Infect.* 2003; 53:183-6.
14. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 15;41 (Suppl 6): 371-6.
15. Erna M, Kojic O, Rabi O. Darouiche Candida Infections Of Medical Devices *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17: 255-267.

16. Ozhak B, Ogunc D, Colak D, Ongut G, Donmez L, Vural T, Gunseren F. Distribution And Antifungal Susceptibility Of Candida Species Causing Nosocomial Candiduria. *Med Mycol.* 2012; 50: 529-32
17. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections *Epidemiology Clin Infect Dis.* 2011; 52 (Suppl 6): 433-436.
18. Yaşar B. Nozokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonları, *Klinik Derg.* 2000 13; 19-20
19. Arlene O. Cantillep, MD. Julius AL. Positive Urine Cultures For Candida Albicans In 55 Patients In 55 Patients At Makati Medical Center: Implications For Management *Phil J Microbiol Infect Dis* 1995; 24: 47-53.
20. Tümbay E. Candida Türleri, Ustaçelebi Ş. (Ed) *Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1. Basım, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; 1081-1085.
21. Barnett JA. A History Of Research On Yeasts 12: Medical Yeasts Part 1, Candida Albicans. *Yeast.* 2008; 25: 385-417
22. İnci R. Mantarların Yapıları, Üreme Özellikleri Ve Sınıflanması, Ustaçelebi Ş. (Ed) *Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1. Basım, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; 1015- 1023.
23. Hazen KC, Howell SA. Candida, Cryptococcus, And Other Yeast Of Medical Importance, In Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. "Manual Of Clinical Microbiology", 8th Ed , Asm Pres, Washington, 2003; 1693- 1712.
24. Taşova Y. Amfoterisin B'nin Lipit Formülasyonları. Meltem U. Zayre E. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları Ve Klinik Mikoloji Kongresi Kongre Kitabı, 1. Basım. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Ankara, 2001; 163-79.
25. Koneman EW. Mycology. In: Koneman Ew, Auren Sd, Janda Wm, Schreckenberger Pc, Wilm Wc. *Diagnostic Microbiology*, 5th Ed. Lippincott, Philadelphia, 1997: 983-1069.
26. Joklik WK, Medical Mycology, In: Joklik Wk, Willett Hp, Amos Db, Wilfert Cm, Zinsser Microbiology, 20th Ed, Appleton And Lange, New York; 1992; 1071- 1157.
27. Jawetz E, Temel Mikoloji, Tuncay Ö (Ed), 6. Basım *Tıbbi Mikrobiyoloji Ve İmmunoloji* , Güneş Kitabevi, Ankara, 2004; 343- 345.
28. Koç AN. Tıbbi Bakımdan Önemi Olan Candida Türlerinin Mikolojik Özellikleri. Nuri K. Abdurrahman K. Yurdanur A. Candida Mikrobiyolojisi Ve İnfeksiyonları Simpozyumu. Kongre Kitabı, 1. Basım, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Eskişehir, 2002; 36-46
29. Goodway GW. Cell Membrane, In Neil A, Geoffrey M, "The Growing Fungus", 1. Ed. Chapman And Hall, London, 1995; 443- 462.
30. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, Classification, And Morphology Of The Fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC. *Manual Of Clinical Microbiology*. 8th Edition. Asm Pres: Washington 2003, 1161-1166.
31. Çerikcioglu N. Candida'ların İnce Yapısı, Nuri K. Abdurrahman K. Yurdanur A. Candida Mikrobiyolojisi Ve İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, 1. Basım, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti,

Eskisehir; 2002; 47- 55.

32. Denis PL. Oral Candidiasis: History, Classification, And Clinical Presentation Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994; 78: 189-93
33. Wycliffe LW, Richard PW. Nosocomial Candida Epidemiology Transmission And Prevention. Infectious Disease Clinics Of North America. 1997; 11: 411-425
34. Erdal Ö. Fikret T. Habibe Çolak P. Yoğun Bakım Hastalarına Ait Çeşitli Örneklerden İzole Edilen Candida İzolatlarında Antifungal Direnç Dicle Tıp Derg. 2012; 39: 207-212.
35. Beyza E. Fungal İnfeksiyonlarda Tanı. Ankem Derg 2011; 25:156-161.
36. Mine Y. Candida Türleri. Topçu AW.(Ed): Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi Kitabı; 3. Basım. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2008; 2423-2425.
37. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-Term Follow-Up Of Patients With Candiduria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30: 137-40.
38. Edwards JE. Candida Species. In: Mandell GI, Douglas RG, Bennett JE. Principles And Practice Of Infectious Disease, 7. Ed. Churchill Livingstone. New York, 1995: 2289-2306.
39. Kirkpatrick CH. Host Factors In Defence Against Fungal Infections. Am J Med, 1984; 30:1-12.
40. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. Candida Albicans: A Review Of Its History, Taxonomy, Epidemiology, Virulence Attributes, And Methods Of Strain Differentiation. Int J Oral Maxillofac Surg. 1996; 25:136-44.
41. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence Factors Of Candida Albicans. Trends Microbiol. 2001; 9: 327-35.
42. Howard DH. Acquisition, Transport And Storage Of Iron By Pathogenic Fungi, Clin Microbiol Rev; 1999; 12: 394- 404.
43. Hube B, Naglik J. Candida Albicans Proteinases: Resolving The Mystery Of A Gene Family, Microbiology; 2001;147: 1997- 2005.
44. Ghannoum MA. Potential Role Of Phospholipases In Virulence And Fungal Pathogenesis, Clin Microbiol Rev; 2000; 13: 122- 143.
45. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infection: Pathogenesis. Clin Infect Dis. 2011; 52 (Suppl 6): 437-51.
46. Baran JR, Klauber E, Barczak J, Riederer K, Khatib R. Trends In Antifungal Susceptibility Among Candida Sp. Urinary Isolates From 1994 And 1998. J Clin Microbiol. 2000; 38: 870-1.
47. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections Treatment. Clin Infect Dis. 2011; 52 (Suppl 6): 457-66.
48. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans A. European Perspective On Nosocomial Urinary Tract Infections I. Report On The Microbiology Workload, Etiology And Antimicrobial Susceptibility (Esgni-003 Study). European Study Group On Nosocomial Infections; Co-Operative Group Of The European. J. clin Microbiol Infect. 2001; 7: 523-31.

49. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections Diagnosis. Clin Infect Dis. 2011; 52 (Suppl 6): 452-6.
50. Serdar E, Beyza E, Halis A. Uzun Süren Operasyonlardan Sonra Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalarda Gelişen İnvaziv Candida Enfeksiyonları Ege Tıp Derg 2001, 40: 185-189.
51. Carvalho M, Guimarães CM, Mayer JR, Bordignon GP, Queiroz-Telles F. Hospital-Associated Funguria: Analysis Of Risk Factors, Clinical Presentation And Outcome. Braz J Infect Dis. 2001; 5: 313-8.
52. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors Associated With Candiduria And Related Mortality. J Infect. 2007; 55: 450-5.
53. Yismaw G, Asrat D, Woldeamanuel Y, Unakal C. Prevalence Of Candiduria İn Diabetic Patients Attending Gondar University Hospital, Gondar, Ethiopia. Iran J Kidney Dis. 2013; 7: 102-7.
54. Larone D.H. Yeasts And Yeastlike Organisms İn: Larone D.H. Medically İmportant Fungi A Guide To İdentification. 3. Ed. ASM Press, Washington, 1995; 61-90.
55. Warren NG, Shadomy HJ. Candida, Cryptococcus And Other Yeasts Of Medical İmportance. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds). Manual Of Clinical Microbiology, 6th Edition. Asm Press. Washington. 1995; 723-37.
56. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Some İmportant Changes İn Taxonomy Of Candida Albicans. Cerrahpaşa J Med. 2000; 30:236-246
57. Çotuk A. Mantarlar. Çotuk A. Genel Mikrobiyoloji Laboratuar Yöntemleri. 1. Basım. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003; 97-102.
58. Willinder B. Laboratory Diagnosis And Theraphyof İnvaziv Fungal İnfections Current Drug Targets 2006; 7: 513-522
59. Helbig S, Achkar JM, Jain N. Diagnosis And İnflammatory Response Of Patients With Candiduria. Mycoses. 2013; 56:61-9.
60. Culter JE. Putative Virulans Factors Of Candida Albicans. Annu. Rev. Microbiol. 1991; 45:187
61. Yıldırım ŞT. Mantar Enfeksiyonlarında Laboratuar Tanı. Ustaçelebi Ş. (Ed). Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: 1129-1144.
62. Saraçlı MA. Candida İnfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Ve Genetik Tanı Yöntemleri. Nuri K. Abdurrahman K. Yurdanur A. Candida Mikrobiyolojisi Ve İnfeksiyonları Simpozyumu, Kongre Kitabı, Eskisehir. 2002:133-145.
63. Mehmet B. Üriner Kateter İnfeksiyonlarının Önlenmesi Ve Tedavide Temel Prensipler, Yoğun Bakım Derg, 2002; 2: 106-115.
64. Kemal K. Serpil K. Haluk A. Gonca Ö. Zahir B. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 10 Aylık Periyotta Saptanan Kandidüri Etkenlerinin Dağılımı Ve Antifungal Duyarlılıkları C. Ü. Tıp Fakültesi Derg, 2004; 26: 71-74
65. Stevens DA, Bennett JE. Antifungal Agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds)

Principles And Practice Of Infectious Diseases, 5th Ed. Churchill Livingstone, Philadeiphia 2000: 448-59

66. Yıldırım ŞT. Yeni Geliştirilen Azoller. Semra K. Ayşe K. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları Ve Klinik Mikoloji Kongresi, Kongre Kitabı, 1. Basım. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Ankara, 2001, 141-8.
67. Hofmann HL, Pfaller MA. In Vitro Antifungal Susseptibility Testing. Pharmacotherapy 2001; 21:111-23
68. Coşkun Ö. Kandidemi Saptanan Hastalarda Bilinen Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi Ve Hemokültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Amfoterisin-B Ve Flukonazole In Vitro Antifungal Duyarlılıklarının İncelenmesi. Uzmanlık Tezi Gata, Ankara, 2000
69. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Practice Guidelines For The Treatment Of Candidiasis Clin Infect Dis. 2000 ; 30: 662-78.
70. Yılmaz B, Batırel A, Gençer S, Özer S. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Suşlarının Tiplendirilmesi Ve Amfoterisin B, Flukonazol Ve Itrakonazol Duyarlılıklarının E Test İle Belirlenmesi. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kongre Özet Kitabı. 2002. 313.
71. Yıldız Y. Antifungal Direnci Gösteren Mantarlar Ankem Derg, 2012; 26: 254-260.
72. Phaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National Surveillance Of Nosocomial Blood Stream İnfection Due To Candida Albicans: Frequency Of Occurence And Antifungal Susseptibility İn Scope Program, Diagn Microbiol Infect Dis. 1998; 31: 327- 332.
73. Yücesoy M: Sistemik Mantar İnfeksiyonlarında Kullanılan Antifungal İlaçlar, Ankem Derg. 2000; 14: 286-297
74. Sobel JD, Kauffman CA, Mckinsey D, Zervos M. Candiduria: A Randomized, Double-Blind Study Of Treatment With Fluconazole And Placebo. The National Institute Of Allergy And Infectious Diseases (Niaid) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis. 2000; 30: 19-24.
75. Kayaalp O. Antifungal Antibiyotikler Ve Diğer Antifungal İlaçlar. Kayaalp O (Ed), Tıbbi Farmakoloji, 8. Baskı, Ulucan Matbaası. Ankara. 1984; 832-853.
76. Espinel-Ingroff. Utility Of Mold Susseptibility Testing. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 527-32
77. Wayne, PA. Reference Method For Broth Dilution Antifungal Susseptibility Testing Of Yeasts; Approved Standards. Document M27-A2. Second Ed. National Committee For Clinical Laboratory Standards. Pennsylvania. 2002. <http://www.clsi.org/>
78. Ener B. Hastane İnfeksiyonu Olarak Mantarlar. Ustaçelebi Ş. (Ed). Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. Baskı Güneş Kitabevi, Ankara ,1999; 1015-1021
79. Kuştimur S. Antifungal Duyarlılık Testleri. Ustaçelebi Ş (Ed). Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, 1999: 1159-1165
80. May JL, King A, Warren CA. Voriconazole Disk Diffusion Testing For The Routine Laboratory. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 511-6.

81. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar Ve Tanı Yöntemleri. *Flora* 2004; 9: 73-105
82. Nayman Alpat S, Özgüneş I, Ertem OT, Erben N, Doyuk Kartal E, Tözün M, Usluer G. Evaluation Of Risk Factors In Patients With Candiduria. *Mikrobiyol. Bul.* 2011; 45: 318-24.
83. Jain M, Dogra V, Mishra B, Thakur A, Loomba PS, Bhargava A. Candiduria In Catheterized Intensive Care Unit Patients: Emerging Microbiological Trends. *Microbiol.* 2011; 54: 552-5.
84. Chandra RK. Protein-Energy Malnutrition And Immunological Responses. *J. Nutr* 1992; 122: 597-600.
85. Figen Ö. Malnutrisyon Ve Vücut Direnci. *Türkiye Klinikleri, J. Pediatr Sci* 2007; 3: 68-73.
86. Pakize A. Kateter İlişkili Üriner Enfeksiyonların Önlenmesi Hastane Enfeksiyonları: Korunma Ve Kontrol Sempozyum Dizisi. 2008; No: 60; 131-137.
87. Elaldı N, Turan M, Duran B, Bakır M. Bir Üniversite Hastanesinde Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonları: Etken Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Direnç. *C. Ü. Tıp Fakültesi Derg* 2003; 25: 63-68,
88. Cem M. Bağışıklığı Baskılanmış Hastaların Hastane Enfeksiyonlarından Korunması Hastane Enfeksiyonları: Korunma Ve Kontrol Sempozyum Dizisi 2008; No: 60; 239-253.
89. Craig A. Umscheid, Rajender K. Agarwal, And Patrick J. Brennan, Updating The Guideline Development Methodology Of The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control.* 2010; 38: 264-73.
90. Erdem F, Tuncer EG, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. Epidemiological And Microbiological Evaluation Of Nosocomial Infections Caused By Candida Species. *Mikrobiyol Bul.* 2012; 46: 637-48.
91. David N. Gilbert, Urinary Tract Infections In Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 327-331.
92. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD. Prospective Multicenter Surveillance Study Of Funguria In Hospitalized Patients. The National Institute For Allergy And Infectious Diseases (Niaid) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 14-8.
93. Yasemin Z. İclal B. Hüseyin G. Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalardan İzole Edilen Candida Suşlarının İdentifikasyonu Ve Antifungal Duyarlılıkları *Van Tıp Derg:* 2012; 19: 177-181
94. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH. Risk Factors For Nosocomial Candiduria Due To Candida Glabrata And Candida Albicans. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 926-8.
95. Fatma KB. Nozokomiyal Enfeksiyon Etkeni Olan Ve Steril Vücut Sıvılarından İzole Edilen Kandida Türlerinin Tiplendirilmesi Ve Antifungal Duyarlılıklarının E Test Yöntemi İle Belirlenmesi Uzmanlık Tezi 2008.
96. Nawrot U, Nowicka J, Juszcak K, Gusin B. Susceptibility To Antifungal Agents Of Candida Species Isolated From Pediatric And Adult Patients With Haematological Diseases. *Mycoses* 2005; 48: 385-390
97. Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Vitkauskiene A. Susceptibility Of Yeasts To Antifungal

Agents in Kaunas University Of Medicine Hospital, Medicina (Kaunas) 2006; 42: 294- 299.

98. Koçoğlu E, Bayram A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türleri Ve Antifungal Duyarlılıkları, Van Tıp Derg; 2005; 12: 195- 200.

99. Yenişehirli G, Bulut Y, Günday E. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Albicans Suşlarında Antifungallere Duyarlılık, Ankem Derg; 2007; 21: 146- 149.

