

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

163341

HASTANE ENFEKSİYONU ETKENİ *CANDIDA* TÜRLERİNİN  
EPİDEMİYOLOJİSİ VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK  
SONUÇLARI

Dr. Behice KURTARAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Yrd.Doç.Dr. A.Seza İNAL

ADANA-2004

## TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım ve ilk tez asistanı olmaktan mutluluk duyduğum Dr. A.Seza İnal'a, beni çalıŐmalarım esnasında destekleyen ve yanımda olduklarını hissettiğim Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın öğretim üyeleri sevgili hocalarıma, bilgilerine başvurduğum Prof. Dr. Akgün Yaman ve Uzm. Dr. Filiz Kibar'a, rakamların içinden çıkmama yardımcı olan sevgili Dr. GülŐah Seydaoğlu'na, .Ü.T.F. Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji çalıŐanlarına, çalışma arkadaşlarıma ve çalıŐmalarım sırasında bana yardımcı olan hastanemizin tüm emektarlarına teşekkür ederim.

Bu tez Çukurova Üniversitesi AraŐtırma Fonu tarafından TF.2004.LTP.6 sayılı proje ile desteklenmiŐtir.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	vi
ABSTRACT - KEYWORDS	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Candida</i> Türleri	3
2.1.1. Mikrobiyoloji	3
2.1.1.1. Mantarların genel özellikleri	3
2.1.1.2. Morfoloji ve başka özellikler	4
2.1.1.3. Antijenik yapı	5
2.1.1.4. Virulans faktörleri	6
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Patogenez ve Patoloji	9
2.1.4. Tür ayırımı ve ilaç direnci	11
2.1.4.1. <i>Candida</i> türleri ve ilaç duyarlılığı	11
2.1.4.2. Duyarlılık testleri	11
2.1.4.3. <i>Candida</i> türlerinde antifungal direnç	12
2.1.4.4. Dirence karşı geliştirilen stratejiler	13
2.1.5. <i>Candida</i> ile oluşan enfeksiyonlar	15
2.1.5.1. Kandidemi	15
2.1.5.2. Katetere bağlı kandidemi	15
2.1.5.3. Akut dissemine kandidoz	15
2.1.5.4. Kronik dissemine kandidoz	16
2.1.5.5. Diğer <i>Candida</i> enfeksiyonları	16
2.1.6. Risk faktörleri	19

2.1.6.1. Kolonizasyon	21
2.1.6.2. Antibiyotikler	21
2.1.6.3. Nötropeni	22
2.1.6.4. Vasküler araçlar	22
2.1.6.5. Diğerleri	22
2.2. <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tanısı	22
2.2.1. Mikroskopik inceleme	22
2.2.2. Kültür	23
2.2.3. Seroloji	23
2.2.4. Diğer yöntemler	24
2.2.5. Mantarların tanımlanması	24
2.2.6. Antifungal duyarlılık testleri	25
2.3. <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi	27
2.3.1. Hematojen <i>Candida</i> enfeksiyonlarının tedavisi	27
2.3.2. Diğer <i>Candida</i> enfeksiyonlarının tedavisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma düzeni	32
3.2. Tanımlar ve Çalışma değişkenleri	32
3.2.1. Tanımlar	32
3.2.2. Çalışma değişkenleri	33
3.2.3. Mikrobiyolojik teknikler	34
3.2.4. İstatistiksel analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	77

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Bazı önemli <i>Candida</i> türlerinin biyokimyasal (asimilasyon) özellikleri	4
Tablo 2. <i>Candida</i> türlerinin sikloheksimid duyarlılığı	5
Tablo 3. <i>Candida</i> türlerinin sıklığı	8
Tablo 4. <i>Candida</i> türlerinin duyarlılık paternleri	11
Tablo 5. <i>Candida</i> türlerinin MİK değerleri	12
Tablo 6. İnvazif kandidoz için risk faktörleri	20
Tablo 7. NCCLS'e göre MİK değerinin klinik olarak sınıflandırılması	26
Tablo 8. Flukonazolün MİK değeri ile ilaç dozu arasındaki ilişki	27
Tablo 9. ATB Fungus 2 striplerinde üremenin skorlanması	39
Tablo 10. Hastaların genel özellikleri	42
Tablo 11. Servislere göre hasta dağılım ve kandidemi oranları	43
Tablo 12. Hastane enfeksiyonların dağılımı	43
Tablo 13. Kandidemili hastaların genel özellikleri	44
Tablo 14. Hastane kökenli kandidozu olan hastalarda antibiyotik kullanım yoğunluğu	44
Tablo 15. Hastaların kullandığı antibiyotik grupları	45
Tablo 16. Hastane enfeksiyonu etkeni <i>Candida</i> türlerine göre hasta özellikleri	46
Tablo17. Kandidemili hastalardan soyutlanan türler ve oranları	47
Tablo 18. Türlerin flukonazol için MİK değerleri	47
Tablo 19. Türlerin itrakonazol için MİK değerleri	47
Tablo 20. Türlerin flusitozin için MİK değerleri	48
Tablo 21. Türlerin ilaç direnci	48
Tablo 22. Hastane <i>Candida</i> enfeksiyonlarında hastanede kalış ve üreme süreleri	49
Tablo 23. <i>Candida</i> türlerine göre hastanede kalış ve üreme süreleri	49
Tablo 24. Kandidemi ve diğer kandidal enfeksiyonlarda mortalite oranları	50
Tablo 25. Mortalite üzerine etkili olabilecek faktörlerin karşılaştırılması	51
Tablo 26. Mortalite ile hastanede yatış süresi ve patojenin üreme süresi arasındaki ilişki	51

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. <i>Candida glabrata</i> 'nın SDA ve <i>Candida</i> elektif agarda görünümü	36
Şekil 2. ID 32C'nin test stripi ve demonstrasyon kağıdı	38
Şekil 3. ATB Fungus 2'nin test stripi ve demonstrasyon kağıdı	38
Şekil 4. Kullanılan test materyalleri	39
Şekil 5. ID 32C ve ATB Fungus 2 test kuyucuklarının bazılarında gözle okunur bulanık görünüm	40
Şekil 1. <i>Candida</i> türlerinin dağılımı	46

## ÖZET

### Hastane Enfeksiyonu Etkeni *Candida* Türlerinin Epidemiyolojisi ve Antifungal Duyarlılık Sonuçları

Son yıllarda *Candida*'ya bağlı hastane enfeksiyonları, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Fungal enfeksiyonların tanısı ve tedavilerinin güç olması hastaya ve sağlık personeline zarar vermek yanında, ülkeye ekonomik yük getirmektedir.

Hastanemizdeki hastane kökenli *Candida* enfeksiyonlarının sıklığını, etken *Candida* türlerini ve duyarlılık paternlerini tespit etmek amacı ile çalışmaya alınan 160 hastanın 42'sinde (%26,3) kandidemi, 104'ünde (%65) üriner enfeksiyon ve 14'ünde (% 8,7) diğer hastane enfeksiyonları saptanmıştır. Total parenteral beslenme ve santral venöz kateter varlığı ile antibiyotik kullanımı kandidemi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (  $p < 0,05$ ). En sık görülen *Candida* türü *C.albicans* olup (%50,6), bunu *C.glabrata* (%16,3), *C.tropicalis* (%16,3), *C.parapsilosis* (%10), *C.krusei* (%3,1), *C.lusitaniae* (%1,2) ve birer izolat ile *C.kefyr*, *C.sake* ve *C.pulcherrima* izlemiştir. Amfoterisin B'ye karşı direnç saptanmamıştır (MİK $\leq$  1 duyarlı). Flukonazole direnç oranı *C.albicans* için %4,3, albicans dışı türler için %15,6 olarak belirlenmiş, itrakonazol direnci ise *C.albicans*'ta %11,4, albicans dışı türlerde ise %26,5 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Flukonazole dirençli 13 izolatın 12'sinde (%92,3) itrakonazole çapraz direnç saptanmıştır. Tespit ettiğimiz yüksek azol direnci azollerin klinikte uygunsuz kullanımının bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve bu konuya dikkati çekmektedir. Özellikle üriner sistemden soyutlanan *Candida* türlerinde enfeksiyon, kolonizasyon ve kontaminasyon ayırımının uygun yapılmaması nedeniyle kullanılan azoller, antifungal tedavinin etkinliğini tehdit etmektedir.

Antifungal duyarlılık testleri bölgesel duyarlılığın ortaya konması, kandidemi ve diğer invazif enfeksiyonlar gibi uzun süre tedavi edilecek hastaların ampirik başlanmış olan tedavisinin takibi, tedaviye yanıtızsızlık durumları ve tekrarlayan mukozal hastalığı olan bireylerdeki direncin belirlenip alternatif tedavinin seçilmesi için kullanılmalıdır.

**Anahtar sözcükler: Antifungal, *Candida*, duyarlılık, nozokomiyal**

## ABSTRACT

### The Epidemiology and Antifungal Sensitivity Results of Nosocomial Infections Caused by *Candida* Species

In recent years, nosocomial infections due to *Candida* show significant mortality and morbidity. Because of diagnosis and treatment of fungal infections are difficult, these infections can be harmful for the patients and health-care workers, and also bring an economical load for the country.

In this study which was designed for determining the epidemiology and antifungal sensitivity patterns of nosocomial *Candida* infections in our hospital, 160 patients were involved. In patients with candidiasis, the site of infection and their frequency were determined as bloodstream, urinary tract and other sites, 42 (26.3%), 104 patients (65.0%), and 14 patients (8.7%) respectively. Risk factors statistically significant for bloodstream infection were determined as total parenteral nutrition, central venous catheter and prior antibiotic use ( $p < 0.05$ ). *C.albicans* (50.6%) the most prominent *Candida* species was followed by *C.glabrata* (16.3%), *C.tropicalis* (16.3%), *C.parapsilosis* (10.0%), *C.krusei* (3.1%), *C.lusitaniae* (1.2%) and *C.kefyr*, *C.sake*, and *C.pulcherrima*. All isolates were sensitive to amphotericin B ( $MIC \leq 1$ ). Fluconazole resistance was 4.3 % and 15.6% for all *C.albicans* and other species respectively. Resistance to itraconazole was found to be higher, which was 11.4% for *C.albicans*, and 26.5% for other species. Cross resistance to itraconazole was determined in 12 of 13 (92.3%) isolates which were resistant to fluconazole. The high resistance to azoles which can be considered as indicator of inappropriate antifungal usage should be paid attention. Empiric antifungal treatment by azoles which is routinely used by clinicians without differentiation between infection, colonisation and contamination, especially for *Candida* species isolated from urinary tract, threatens the efficacy and safety of antifungal therapy.

Antifungal sensitivity tests should be used to determine the regional antifungal sensitivity patterns, to follow up of the patients with invasive infections like candidemia who need long term therapy and for determining the resistance and to choose alternative antifungal for those unresponsive and have recurrent mucosal disease.

**Key words: Antifungal, *Candida*, nosocomial, sensitivity**



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, alınan tüm kontrol önlemlerine karşın hastane enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Önemli morbidite ve mortaliteye neden olmalarının yanısıra, tedavi maliyetini önemli ölçüde arttırmalarından dolayı bu enfeksiyonlar ve enfeksiyonların kontrolü giderek daha yoğun ilgi odağı olmaktadır<sup>1</sup>.

Hastane enfeksiyonları açısından en riskli hastane bölümleri; başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere, cerrahi bölümlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalar, genelde ağır hastalıkları olan, tanı ve tedavi amacı ile daha sık ve ağır invazif girişimler yanısıra, daha yoğun ve güçlü antibiyotik tedavileri uygulanan hastalardır<sup>2</sup>.

Bu enfeksiyonları önlemek için öncelikle, problemin boyutunu anlamak gerekmektedir. Bunun için de, genel patojen tiplerini, mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılık durumlarını bilmek gerekmektedir.

Son on yıldır, hastane enfeksiyonu etkenlerinde büyük değişiklikler olduğu gözlenmektedir. Günümüzde en sık *Enterobacteriaceae* üyeleri, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve koagülaz negatif stafilokokların soyutlandığı, bunların yanısıra fungal enfeksiyonların sıklığının arttığı görülmektedir<sup>3,4,5,6</sup>. Fungal hastane enfeksiyonları önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>7</sup>. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı olarak ortaya çıkmakta ve özellikle altta ciddi bir hastalığın bulunduğu ve konağın savunma faktörlerinin kırıldığı durumlarda önemli sonuçlara yol açmaktadır. Fungal enfeksiyonların tanı ve tedavilerinin güç olması, hastaya ve klinisyene sorun oluşturma yanında ülkeye ekonomik yük de getirmektedir. Yapılan bir çalışmada, hastane kaynaklı kandidemi tablosunun, hastanın yatış süresini 30 gün daha uzattığı ve bu enfeksiyona bağlı mortalitenin %35 olduğu bildirilmiştir<sup>8</sup>. Wey ve arkadaşları da benzer olarak *Candida* türleri ile gelişen hastane fungeminin hastanede kalış süresini ortalama 30 gün uzattığını ve tek başına %38 mortaliteye neden olduğunu göstermiştir<sup>9</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1984 yılında yapılan ulusal bir araştırmada, hastanede gelişen kan dolaşımına ilişkin enfeksiyonlarda *Candida* türleri sekizinci sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını kapsayan benzer bir araştırmada koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokokların ardından dördüncü

sıraya yükselmiştir <sup>10</sup>. A.B.D.Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyansı (NNIS) hastanelerinin verileri, 1989 yılında, 1980 yılına göre *Candida*'ya bağlı fungusların büyük eğitim hastanelerinde %487, küçük hastanelerde (200 yataktan küçük) %219 arttığını göstermiştir<sup>11</sup>. En büyük artış, yanık ve travma hastalarında (1000 taburcuya karşı 16,1), kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde (1000'de 11,2) ve genel cerrahi hastalarında (1000'de 7,3) olmuştur.

Etken dağılımındaki değişimin bir nedeni, laboratuvar teknolojisindeki ilerlemeler sonucunda yeni araçların yaygınlaşması ve otomatize sistemlerle mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılık testlerinin kolay ve hızlı tanısıdır. Enfeksiyon kontrol çalışmaları için, laboratuvarında kalite kontrol yöntemleri ile desteklenen standart bir antibiyotik duyarlılık testi uygulanması mutlaka gereklidir <sup>3,12,13,14</sup>.

Sonuç olarak; hastane enfeksiyonları arasında, *Candida*'ya bağlı hastane enfeksiyonları, giderek artan bir öneme sahiptir. Bu enfeksiyonların tedavisinde gecikme, mortaliteyi artırır ve ciddi ekonomik kayıplara yol açar <sup>9</sup>. Bu nedenle, hızlı tanı ve erken tedavi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada hastanemizdeki hastane kaynaklı *Candida* enfeksiyonlarının sıklığını, etken *Candida* türlerini ve duyarlılık paternlerini tespit etmek, hızlı tanımlama ve duyarlılık sonuçları sayesinde ampirik tedavide kullanılacak ajanların planlanması ve hastane enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik stratejilere veri sağlayarak fungal enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *CANDIDA* TÜRLERİ

#### 2.1.1. Mikrobiyoloji

##### 2.1.1.1. Mantarların genel özellikleri

Mantarlar eşeyli ve/veya eşeysiz üreme özelliğine sahip ökaryot hücrelerdir. Hücre duvarına sahip olmaları, onları diğer ökaryotik hücrelerden ayırır. Mantarlar, morfolojik yapılarına göre küf ve maya olmak üzere iki grupta incelenirler. Bazı mantarlar ise doğal ortamlarda küf, insan vücut sıcaklığında (37°C) maya şeklindedirler. Mayalar tek hücreli mantarlardır. Tomurcuklanma (blast formasyonu) veya ikiye bölünme ile çoğalırlar. Çapları 2-20 µm, boyları 2-50 µm arasında değişir. Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasından tomurcuklanma olur, olgunlaşan yapı ana hücreden koparak yavru hücre oluşur. Yavru hücreye *blastokonidium* denir. Bazı mayalarda oluşan blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan ardı ardına uzar. Bir ana hücreden peşisıra oluşan yavru hücrelerin oluşturduğu uzantıya yalancı hif (psödohif) denir<sup>15-16</sup>.

Mantarlar birbirlerinden, üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre ayrılırlar. Eşeyli üremesi saptanmayan mantarların tümü, *Deuteromycetes (Fungi imperfecti)* sınıfında incelenirken, eşeyli üremeleri saptanan mantarlar da *Zygomycetes, Ascomycetes* ve *Basidiomycetes* sınıflarında incelenirler<sup>17</sup>.

Mantarlar heterojen mikroorganizmalardır. *In vivo/in vitro* üreme hızını etkileyen başlıca etmenler oksijen, sıcaklık, pH, besiyeri bileşimi gibi faktörlerdir. Maya mantarları, besiyerinde 24 saatte gözle görünür koloni oluşturacak şekilde hızlı ürer. Üremeleri için organik bir azot ve karbon kaynağına gereksinimleri vardır. Çoğu mantar basit bir karbonhidrat olan glukozu kolaylıkla parçalayabilir. Bu nedenle mantarların üretilmesinde kullanılan primer besiyerlerinde hep glukoz vardır. Mantarlar aerop mikroorganizmalar olduğu için, klinik örneklerin taşınması ve kültürü, aerop koşullarda yapılmalıdır. Çoğu mantarın optimal üreme pH'ı, 6,8-7,0 ve optimal üreme sıcaklığı, 25-35°C'dir. Klinik laboratuvarlarında mantarlar için zenginleştirilmiş (beyin-kalp infüzyon agarı, malt ekstreli besiyeri), seçici (Sabouraud besiyeri) ve ayırıcı (üre agarı) besiyerleri kullanılır<sup>15-17</sup>.

*Candida* türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Normal bireylerin %30-50'sinin orofaringeal ve gastrointestinal kanalında bulunurlar. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında, kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel ve/veya derin, akut ve/veya kronik enfeksiyonlara neden olur.

### 2.1.1.2. Morfoloji ve başka özellikler

*Candida* türleri mikroskop altında 6 µm büyüklüğünde, oval veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Yalancı hif (psödohif) oluştururlar. Bunlar arasında *C.albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir<sup>18-19</sup>.

*Candida* türleri, Sabouraud-dekstro-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37°C'da 24 saatte üreyip genellikle kirli-beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Koloninin besiyeri yüzeyinde kalan bölümü blastokonidyumlardan oluşmuştur; besiyeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur. Tween 80 agarda, 25°C'da 72 saatte, psödohif, (bazen gerçek hif), septalarında yuvarlak blastokonidyalar ve geniş, kalın-duvarlı terminal klamidospore oluşturur. Klamidospore formasyonu, 30-37°C'da inhibe olur<sup>18-19</sup>.

*Candida* türleri, besiyerlerinde saptanan blastokonidyumların özellikleri ve blastokonidyumların yalancı hif boyunca dizilimlerine göre farklar gösterirler. Türler, daha sonra yapılan şeker fermentasyonu ve asimilasyon deneyleri ile kesin olarak tanımlanırlar (Tablo 1)<sup>20</sup>.

**Tablo 1. Bazı önemli *Candida* türlerinin biyokimyasal (asimilasyon) özellikleri**

	glukoz	maltoz	sukroz	trehaloz	galaktoz	sellobiyoz	ksiloz	rafinoz	laktoz	dulsitol	melibiyoz	üreaz	NO <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>
<i>C.albicans</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
<i>C.parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C.kefyr</i>	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>C.krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
<i>C.glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*C.albicans* morfolojik testler ile diğer *Candida* türlerinden ayrılır. Serum içinde 37°C’de iki saat inkübe edildiğinde *C.albicans* türleri gerçek hif veya germ tüp oluştururlar.

*C.tropicalis* gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospor yapar, sukrozu asimile eder ve bu özelliği ile, kendisine çok benzeyen ancak sükrozu asimile etmeyen *C.paratropicalis*’ten ayrılır.

*C.glabrata* , gastro-intesinal ve genito-üriner mukozaya kolonize olabilen ve sadece maya formu olan bir *Candida* türüdür.

*C.parapsilosis* eğri ve göreceli olarak kısa psödohife ve nadiren dev hücreleri çağrıştıran geniş hifal elementlere sahip bir türdür.

*C.lusitaniae* morfolojik olarak *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*’e benzer, sellobiyozu fermente etme ve ramnozu asimile etme özelliği ile bunlardan ayrılır.

*C.krusei* sikoheksimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez.

*C.guilliermondi* kolonileri bekledikçe pembeleşme özelliğine sahiptir ve göreceli olarak kısa psödohiflere sahiptir.

Sikloheksimide duyarlılık da *Candida* türleri arasında değişkendir. Tablo 2 ‘de türlerin sikloheksimid duyarlılığı gösterilmiştir<sup>20</sup>.

Tablo 2. *Candida* türlerinin sikloheksimid duyarlılığı

Organizmalar	25°C’de sikloheksimid ile üreme
<i>C.albicans</i>	+
<i>C.tropicalis</i>	±
<i>C.parapsilosis</i>	-
<i>C.lusitaniae</i>	-
<i>C.guilliermondii</i>	+
<i>C.pseudotropicalis</i>	+
<i>C.krusei</i>	-

### 2.1.1.3. Antijenik yapı

*Candida albicans*, hücre duvarında bulunan ve potent immünojen olan mannanın yapısal farklılıklarına göre A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır. *Candida tropicalis*

mannanı, serotip A'ya yakındır. *Candida albicans*'ta mannan dışında başka antijenler de saptanmıştır; bunlar arasında önemli olanları, salgısal proteazlar, enolaz ve ısı şok proteinleridir. Yaşam boyu *Candida* ile temastan ötürü, bireylerin çoğunluğunda, mantara karşı, hem serumda özgül antikorlar, hem de hücresel bağışıklık vardır. Sistemik kandidozda, çeşitli *Candida* antijenlerine karşı oluşan antikor düzeylerinde yükselme saptanır. Ayrıca, bu hastalarda, hücre duvarı mannanı, lateks aglütinasyon testi veya enzim immunoassay ile gösterilebilir.

#### 2.1.1.4. Virulans Faktörleri

Bazı *C.albicans* kökenlerinin fenotipik değişiklik gösterdiği, özgül sentetik besiyerlerinde değişik görünümde koloniler oluşturdukları, bu değişikliklerin virulans ile ilgili olduğu saptanmıştır. Fenotipik değişikliklerin invazif enfeksiyon yapan kökenlerde, kommensal kökenlere göre daha sık olduğu gözlenmiştir. *C.albicans*'ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan en az üç yüzey adezyon molekülü taşıdığı ve aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile keratinize epiteli penetre ettiği bilinmektedir. Henüz tamamlanmamış olan virulans faktörleri listesinde şunlar yer almaktadır: Germ tüp, proteaz, fosfolipaz, yapışma kapasitesi (biyofilm oluşturma), hidrofobisite, morfolojik dönüşüm, ilaç direnci, dimorfizm, insan benzeri integrinlere sahip olma ve trombosit kaynaklı mikrobisidal peptidlere direnç<sup>21-25</sup>.

*Candida*  $\beta$ -glukanı, hücre duvarının predominant polisakkarididir. Patojenik funguslarda bulunan  $\beta$ -glukanın, monosit ve T-lenfositlerde sitokin yapımı üzerine baskılayıcı etki gösterdiği ve bu baskılamanın, *Candida* enfeksiyonlarına karşı olan konak savunmasını güçsüz bıraktığı ileri sürülmüştür<sup>26</sup>.

*C.albicans*'ın akciğer, karaciğer ve dalakta patojen olarak gelişiminde blastosporlar ve germ tüp oluşumu esas rolü oynarken, böbreklerde hızla uzun filamentler halini aldığı belirlenmiştir. *C.albicans*'ın blastospor halden filamentöz morfolojiye dönüşme kabiliyeti, virulans faktör için bir anahtardır<sup>27</sup>.

**Biyofilm oluşumu:** *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonlar, intravasküler kateterler gibi tıbbi araçlarda biyofilm oluşumu ile ilişkilidir. Biyofilmde organizmalar, özellikle endüstriyel su sistemleri ve tıbbi cihazlarda olmak üzere herhangi bir yüzeyde, bir ekzomatriks oluşumu içine gömülü halde bulunurlar<sup>28</sup>.

Fungal biyofilmler ile ilişkili enfeksiyonlar, antimikrobiyal tedaviye direnç oluşturmalarından dolayı konvansiyonel tedaviye sıklıkla refrakterdir<sup>29-33</sup>.

*Candida*'larda antifungal dirence yol açan eflüks pompalarının iki tipinin ( CDR ve MDR genleriyle kodlanan) genlerinin üretiminin biyofilm formasyonu ve gelişimi sırasında arttığı gösterilmiştir<sup>34</sup>.

Olgun *Candida albicans* in vitro biyofilminin, 48 saatlik inkübasyondan sonra incelendiğinde, matriks materyaline ek olarak maya, psödohifa ve hifa formlarını içerdiği gözlenmiştir<sup>35</sup>. Ek olarak, in vivo biyofilmde, *Candida* türleri ile birlikte, sıklıkla bakterilerin de bulunduğu belirlenmiştir<sup>36</sup>.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

*Candida* türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların %40-50'sinin gastrointestinal kanalında, geçici ya da kalıcı olarak bulunurlar. *Candida*, normalde yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra, ağız, boğaz, barsaklar ve genito-üriner bölgeye kolonize olur. Altı aylık bebeklerin %90'ında *Candida* testi pozitifdir. İnsanlar, *Candida* ile bakterilere, yarışmalı denge ile ev sahipliği yapar. Normal durumlarda, mukokütanöz yüzeyin kolonizasyonu nadirdir<sup>7</sup>. Kolonizasyon, kandidoz gelişimi için gereklidir<sup>37-39</sup>. Endojen floranın ekolojisinde değişiklikler sonucu *Candida* türleri, cilt ve mukoza yüzeylerinde çoğalırlar<sup>40</sup>. *Candida* türleri aynı zamanda, bütünlüğü bozulduğunda barsak duvarını geçebilirler<sup>41-44</sup>. Sürekli olarak risk faktörlerine maruz kalınması, sekonder hematojen yayılımı mümkün kılmaktadır<sup>45-47</sup>. Organizma genellikle ciltte, gastrointestinal kanalda, ekspektore edilen balgamda, kadın genital yolunda ve foley kateteri yerleştirilmiş hastaların idrarında bulunur; aynı zamanda sağlık çalışanlarının cildinde göreceli olarak yüksek oranda taşınır<sup>48</sup>.

Genellikle *Candida* enfeksiyonları endojen orijinli olsa da, insandan insana geçiş mümkündür. Anne vajinasından yenidoğana geçerek oluşan moniliyazis buna örnek olarak verilebilir. Bir diğer önemli nokta da, *Candida* enfeksiyonlarının hastane ortamından kazanılmasıdır<sup>49-53</sup>. *Candida* türlerinin hastane ekzojen geçişi bildirilmiştir<sup>54-55</sup>. Ancak, *Candida* suşlarının genotiplendirmesi esas alınarak yapılan çalışmalarda, pek çok ciddi kandidoz olgusundan endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>39,53,55-58</sup>.

Prospektif çok merkezli bir çalışmada, 861 kandidürili hospitalize hastada *C.albicans*, en sık soyutlanan mantar olarak belirlenmiştir<sup>59</sup>. *Candida* türlerinin sıklığı tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 3. *Candida* türlerinin sıklığı**

<i>Candida albicans</i>	%52
<i>Candida glabrata</i>	%16
<i>Candida tropicalis</i>	%8
<i>Candida parapsilosis</i>	%4
Diğer <i>Candida</i> türleri	%20

*C. albicans* en sık etken olmakla birlikte, albicans dışı *Candida* türleri ile enfeksiyon sıklığı da, özellikle son 20 yılda artmıştır<sup>60-62</sup>.

Türkiye’de hastane kandidemi etkenleri ve kan kültür izolatları ile ilgili yapılan araştırmalarda en sık *C.albicans* (%40-60) belirlenmiş olup; ikinci olarak *C.parapsilosis* (veya bazen *C.tropicalis*) saptanmıştır. Bunları *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.guilliermondii* türleri izlenmiştir<sup>63-65</sup>.

Albicans dışı türlerinin belirli pH derecelerini tercih etmeleri nedeniyle üriner sistem yerine, orofarinks ve vajina gibi diğer bölgelerde daha sık enfeksiyon etkeni oldukları bildirilmiştir.

*C.glabrata* hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan önemli bir patojendir. Storfer ve arkadaşları, bu patojenle olan enfeksiyonların oranını yukarıdaki çalışmadan biraz daha yüksek bulmuşlardır<sup>66</sup>.*C.glabrata* için risk faktörleri, *C.albicans*’a benzerdir<sup>66-69</sup>. Diyabetiklerdeki üriner sistem enfeksiyonlarında bu ajana artmış risk söz konusudur. Bu ajan ile olan enfeksiyonların, artan kateter kullanımı ve profilaktik olarak azol tedavisi kullanımına sekonder gelişebileceği düşünülmektedir. Harris ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, flukonazol ve kinolon kullanımının *C.glabrata* kandidüriyle ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>67</sup>.

*C.tropicalis* ismi genellikle hematolojik malignansilerde, diyabette ve embolik deri lezyonları ile birlikte anılmaktadır. İdrarda *C.tropicalis* üretilmesi *C.albicans* ile karşılaştırıldığında, daha çok dissemine kandidozun göstergesidir. Bu ajan yüksek mortalite ile seyreden yaygın enfeksiyona neden olur ve hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans*’a göre daha şiddetli seyreder<sup>20</sup>.

*C. parapsilosis* daha çok total parenteral beslenme veya intravasküler kateterlerle taşınan, endemik ve epidemik hastane enfeksiyonlara yol açar. Fungal endokarditte önemli etkindir<sup>7</sup>.



Soyutlanan diğer ajanlar, *C.krusei* ve *C. lusitanae*' dir. *C. lusitanae* amfoterisin B'ye direnç geliştirebilme özelliğine sahiptir<sup>70-72</sup>. Yaklaşık %10 hastada, birden çok *Candida* türünün aynı anda bulunduğu ve yine kandidürinin, sıklıkla bakteriüriyi takiben veya birlikte olduğu tespit edilmiştir<sup>73</sup>.

*Candida* türleri toprak, hastane ortamı, cansız nesnelere ve yiyeceklerde de bulunabilen mikroorganizmalardır. Bununla birlikte, insan veya hayvanlardan kontaminasyon söz konusudur<sup>74</sup>. Nadiren *Candida* türleri laboratuvar ortamında kontaminasyona neden olabilirler<sup>75</sup>. Bu yüzden pozitif kültür sonucunun, laboratuvar veya cilt kontaminasyonuna bağlı olmadığından emin olunmalıdır.

### 2.1.3. Patogenez ve Patoloji

*Candida* türlerinin invazyonunda sağlam cilt en etkili bariyerdir. Cildin maserasyonuna yol açan herhangi bir durum, örneğin intravasküler kateterler, yanık ve ülserasyonlar, sağlıklı bireylerde bile, cildin bu mantarlara karşı geçirgen olmasına yol açar. Kobaylarda splanknik iskemi ve toplam vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasında gelişen yanıklarla fungal translokasyonun arttığı gözlemlenmiştir. Bir kez lamina propriyaya ulaştıktan sonra maya hücreleri lenfatiklerde ve kan damarlarında serbest olarak ya da makrofaj içinde saptanabilmektedir<sup>76</sup>. Benzer şekilde, sağlam gastrointestinal mukoza, *Candida* türlerinin dolaşım sistemine invazyonunu önlemede mekanik bariyer görevi görür. *Candida*'nın intrinsik motilitesi olmamasına karşın sağlam kişide oral yolla alındıktan bir süre sonra barsak lümeninden transloke olabileceği bilinmektedir<sup>41,77</sup>. *Candida* türleri, peptik ülser üzerine kolonize olma eğilimindedirler. Bir diğer lokal koruyucu mekanizma *Candida* türleri ile yarışmaya giren gastrointestinal sistemin normal bakteri florasıdır. Farelerde, uçucu yağ asitlerinin ve sekonder safra tuzlarının mukus jelde kalın bir bakteri tabakası oluşturarak bağlanma yerleri için maya hücreleri ile yarıştığı ve *Candida albicans*'in mukozaya tutunması ve yayılmasını azalttığı gösterilmiştir<sup>78</sup>. Antimikrobiyal ajanlar, gastrointestinal kanaldaki bakteriyel mikroflorayı elimine ederek, mantarların seçilip çoğalmasına ve sonuçta, hospitalize hastada invazif hastalığın oluşumuna yol açarlar. Perine, eller, vücudun katlantı bölgeleri ile vulvavaginal bölgeler gibi nemli bölgeler, cilt ve mukoza tutulumunun sık olduğu bölgelerdir.

Hematojen kandidozlu hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, akut lösemili hastaların hemen hepsinde gastrointestinal kanalda yaygın tutulum ve submukozal

invazyon saptanmıştır<sup>79</sup>. Nötropenik kanser hastalarını kapsayan retrospektif bir seride, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların %32'sinde dissemine kandidoz gelişirken bu oran kolonize olmayan hastalarda %0.5 olarak bulunmuştur<sup>80</sup>. Aynı merkezde *Candida* ile daha sonra hematogen enfeksiyon gelişmesi arasındaki ilişki, prospektif olarak da araştırılmıştır. İnvazif kandidoz birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların %22'sinde görülürken, kolonize olmayan hiçbir hastada saptanmamıştır<sup>81</sup>.

Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı oldukça etkili ikinci bir yoldur. Organizma bariyerleri aşır kan dolaşımına geçtiğinde, savunmada, psödohipflere hasar verme, blastosporları fagosite etme ve öldürme kapasitesine sahip polimorfonükleer lökositler rol oynarlar<sup>82-83</sup>. İlaçların ya da hastalığın sebep olduğu ciddi granülozitopenisi olan hastalarda invazif kandidoz gelişmesi, savunmada granülositlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir. Nötrofil ve monositlerin, miyeloperoksidazının ve hidrojen peroksit ve süperoksit anyon yapım kapasitesinin olmaması, *C.albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini engeller<sup>84-85</sup>. Bu durum, miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sisteminin intrasellüler öldürmede majör mekanizmayı oluşturduklarını göstermektedir. Ayrıca monosit, eozinofil ve trombositlerin de *Candida*'yı öldürme kapasiteleri vardır<sup>86-87</sup>. Makrofaj ve diğer retiküloendotelyal hücrelerin rolü de araştırılmıştır. Taschdjian ve arkadaşları immünofloresan tekniklerle dissemine kandidozlu hastaların doku makrofajları ve retiküloendotelyal hücreleri içinde organizmayı göstermişlerdir<sup>88</sup>. Aynı zamanda, doğal öldürücü hücrelerin (NK), *Candida*'lara karşı aktiviteleri olduğu belirlenmiştir<sup>89</sup>.

Lenfositlerin savunmadaki rolünün önemi klinik gözlemlere dayanmaktadır. Kronik mukokütanöz kandidoz ve AIDS gibi hücresele immünite bozukluklarında *Candida*'ya bağılı mukozit ve mukozal invazyon sık görülmektedir<sup>90-92</sup>. Nadir bir çocukluk çağı hastalığı olan kronik mukokütanöz kandidozda, *Candida* antijenine özgü defekt tanımlanmıştır. Deneysel kanıtlar mannanın, lenfositleri indükleyen en önemli antijen olduğunu ortaya koymaktadır<sup>93</sup>.

*Candida* türleri ile enfeksiyonlara karşı savunmada hümorele immünitenin rolü iyi tanımlanamamıştır. Ig A defekti ve hipogamaglobulinemide ciddi mantar enfeksiyonu gözlenmemiştir. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu artırır<sup>94</sup>. İmmunglobulin G ve opsonizasyonu arttıran diğere serum bileşenleri, dissemine

kandidozte yüksek titrede bulunmuştur. Komplemanlar, *in vitro* ortamda blastosporların optimal opsonizasyonu için gereklidir<sup>95</sup>. Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynar<sup>96</sup>.

Sitokinler (tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , IL-6 gibi) ve lökosit adezyon molekülleri (intrasellüler adezyon molekülü (ICAM) 1 gibi) dissemine hematojen kandidoza karşı normal konak savunmasında temel rol oynar<sup>27, 97-98</sup>.

*C.albicans*'ın çeşitli konak dokularına yapışma ve prostetik araçlara implante olma yeteneği kolonizasyon ve kandidoz patogeneğinde en önemli faktörlerden biridir.

Sonuç olarak şöyle bir hipotez ileri sürmek akla yatkın gelmektedir: Hastanede yatan hastada, hücrel bağışıklığı baskılayan bir enfeksiyon veya travma ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, mukozal yüzeylerde *Candida*'nın aşırı çoğalmasına neden olur. Daha sonra nötrofil migrasyon ve mikrobisidal aktivitesinin baskılanması ve gastrointestinal kanal mukozasının bütünlüğünün bozulması, enfeksiyonun yayılımı ile sonuçlanır.

#### 2.1.4. Tür Ayırımı ve İlaç Direnci

##### 2.1.4.1. *Candida* türlerinin ilaç duyarlılığı

Rex ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, idrardan soyutlanan *Candida* türlerinde, duyarlılık paternleri Tablo 4'te bildirilmiştir.

Tablo 4. *Candida* türlerinin duyarlılık paternleri

Fungus türü	Flukonazol	Amfoterisin B
<i>C.albicans</i>	S	S
<i>C.glabrata</i>	S-R	S-I
<i>C.tropicalis</i>	S	S
<i>C.parapsilosis</i>	S-R	S
<i>C.krusei</i>	R	S-I
<i>C.lusitaniae</i>	S	S-R

##### 2.1.4.2. Duyarlılık Testleri

Çeşitli direnç testleri *Candida*'lar için kullanılabilir. Bunlar makrodilüsyon ve mikrodilüsyon, agar difüzyon, disk difüzyon ve E test'tir<sup>99</sup>. *Candida* türlerinin üreme davranışları ve virulans özellikleri kadar önemli olan serum ve immün hücreler varlığında ilacın inhibitör etkisi gibi konağa ait özelliklerin, *in vitro* testlerle

belirlenememesidir. Ayrıca farmakokinetik, enfeksiyon bölgesi, konağın immün yanıtı, ilacın *in vivo* aktivitesini etkilemektedir<sup>100</sup>.

“National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS)” *Candida* türlerinin duyarlılık testlerini standardize etmiştir<sup>101</sup>. NCCLS, standard yöntemle direnç noktalarını, flukonazol, itrakonazol ve flusitozin için belirlemiştir. Bu yöntem, amfoterisin B dirençli *Candida* ve *Cryptococcus*’ları tespit etmede sınırlı başarı göstermektedir<sup>102</sup>.

NCCLS’in raporlarına göre flukonazol için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK)  $\leq 8$  mg/L olduğunda duyarlı (H), 16-32 mg/L olduğunda doza bağımlı duyarlı (OH) ve  $\geq 64$  mg/L olduğunda ise dirençli (D) olarak kabul edilmektedir. Farklı *Candida* türlerinde tipik duyarlılık paternleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

#### 2.1.4.3. *Candida* türlerinde antifungal direnç

Patojenik funguslar, pek çok karmaşık mekanizma ile, antifungallere direnç geliştirebilirler. Şu anda, beş antifungal ilaç sınıfı ve dokuz antifungal ilaç, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde onay almıştır. Bunlar polienler (amfoterisin B; konvansiyonel ve lipid formülleri), floro-pirimidinler (flusitozin), azoller (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin) ve alilaminler (terbinafin) dir<sup>103-104</sup>.

Tablo 5. *Candida* türlerinin MİK değerleri

<u><i>Candida</i> izolatları</u>	<u>Flukonazol*</u>	<u>İtrakonazol*</u>	<u>Flusitozin*</u>	<u>Amfoterisin B*</u>
<i>C.albicans</i>	2 (H)	0,25 (H)	4,00 (H)	0,5(H)
<i>C.parapsilosis</i>	2 (H)	0,12 (H)	0,25 (H)	1,0 (H)
<i>C.tropicalis</i>	1 (H)	0,12 (H)	1,00 (H)	1,0 (H)
<i>C.glabrata</i>	8-64 (OH)	0,50-2,00 (OH)	0,12 (H)	1,0 (H)
<i>C.krusei</i>	$\geq 64$ (D)	0,50-1,00 (OH)	16,00(OH)	1,0 (H)
<i>C.lusitaniae</i>	4 (H)	0,25-1,00 (OH)	$\geq 128,00$ (D)	$\geq 1,0$ (OH-D)

\* İlaç düzeyleri, MİK<sub>50</sub> mg/L olarak hesaplanmıştır.

Antifungal direnç, üç başlık altında incelenir: Primer (intrinsik), sekonder (kazanılmış) ve klinik. Primer dirençte antifungal temas öyküsü yokken, sekonder dirençte kullanım öyküsü vardır<sup>105</sup>. Klinik direnç laboratuvar testlerine göre hassas olduğu bilinen antifungal kullanımına rağmen, hastalığın ilerleyici olması ya da relaps göstermesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum tipik olarak, persistan, derin

immün yetmezlik durumları (AIDS, nötropeni gibi) veya santral venöz kateterler gibi infekte prostetik materyal varlığında söz konusu olmaktadır<sup>105</sup>.

Antifungal ilaç gruplarına göre direnç özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

**1-Polien Direnci:** Ergosterol biyosentez yolundaki mutasyonlara bağlı olarak, membran ergosterol içeriğinin değişmesi en karakteristik mekanizmadır. Amfoterisin B'ye karşı primer direnç nadirdir ve *C.lusitaniae*, *C.guilliermondi*, *C.glabrata* ve *C.krusei*'de çeşitli derecelerde *in vitro* olarak görülebilir<sup>106-107</sup>. Sekonder amfoterisin B direnci oldukça nadirdir ve ağır immünokompromize hastalarda görülür<sup>108</sup>.

**2-Sekonder Azol Direnci:** *Candida* türlerinin flukonazol direnci, en sık rastlanan antifungal dirençtir. Bu klinik problem, iki durumda önem kazanmaktadır. AIDS'li hastaların kronik dirençli ve tekrarlayan mukozal kandidozları ile immünsüprese veya kritik hastalığı olan bireylerde gelişen akut-subakut hematogen kandidozları<sup>109</sup>. Azol direncinde 3 mekanizma vardır<sup>106</sup>:

- 1- Aktif eflüks yoluyla azol birikiminin azaltılması,
- 2- Bağlanma bölgesinde değişiklik,
- 3- Ergosterol yolunda fonksiyon kaybına yol açan mutasyon.

*C.albicans*'ta tanımlanan 3 eflüks geni vardır. Bunlar; CDR1, CDR2 ve MDR1'dir ve en sık direnç mekanizması aktif eflüktür<sup>110</sup>. Ergosterol yolunda mutasyon, sık görülmeyen, ancak hem flukonazol, hem amfoterisin B arasında çapraz dirence yol açan bir direnç mekanizmasıdır. Hızlı, indüklenebilir, fakat geçici flukonazol direnci, *C.albicans*'ta tanımlanmıştır.

**3-Flusitozin Direnci:** Primer (sitozin permeazda değişiklikler yoluyla ilacın zayıf alınımı) ve sekonder (flusitozinin metabolizmasını önleme yolu) mekanizmalarla gerçekleşir<sup>111</sup>. *Candida* ve *C.neoformans*'ta monoterapide kullanıldığında, flusitozine karşı hızla direnç gelişir.

#### 2.1.4.4. Dirence Karşı Geliştirilen Stratejiler

- 1- Enfeksiyon kontrolü
- 2- Antifungal ilaç dozunun artırılması
- 3- İlaç kombinasyon tedavileri
- 4- Sekestre lezyonların cerrahisi
- 5- İmmünomodülasyon
- 6- Yeni antifungaller

7- Mevcut antifungallerin terapötik indeksini düzeltmeye yönelik yeni dağıtım sistemleri geliştirmek.

**1- Enfeksiyon kontrolü:** *Candida* ve *Aspergillus* türleri toplumda ve hastane olarak taşınabilir özelliktedir. Antifungal ajanların uygun süre, doz ve kombinasyonlarda yani optimum şekilde kullanımı, kullanımına dair rehberler geliştirilmesi, yeni direnç paternlerinin tespitine yönelik süreyans programları önemli yaklaşımlardır <sup>112</sup>.

**2- Antifungal ilaç dozunun artırılması:** Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, terapötik indeksi düzeltir ve konvansiyonel amfoterisin B'den daha yüksek günlük dozun verilmesini sağlar. Dirençli ya da amfoterisin B'yi tolere etmeyen bireylerdeki fungal enfeksiyonlarda lipid formülasyonların kullanımı ile ilaç etkinliğinin %40-60 arttığı bildirilmiştir <sup>113</sup>. Duyarlılığı doza bağımlı olan *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde, yüksek doz flukonazol ( $\geq 12$  mg/kg/gün) tedavisi güvenilir ve etkili bulunmuştur <sup>114</sup>.

**3- Kombinasyon tedavisi:** Antifungal etkiyi artırır, direnç gelişmesini ve potansiyel yan etkileri azaltır. Ancak kriptokokal menenjit dışında, dirençli fungal enfeksiyonlarda, kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir <sup>115</sup>. Yeni birkaç çalışma amfoterisin B ile flusitozin kombinasyonunun flusitozin direncini azalttığını ortaya koymuştur <sup>116</sup>. *Candida* türleri ile gelişen dolaşım sistemi enfeksiyonlarında sekonder direnç nadir görüldüğünden, kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmamaktadır <sup>117</sup>.

**4- İmmunomodülasyon:** Sitokinlerin (granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, gama interferon ve immün efektör hücreler) dirençli mikozların tedavisinde kullanımını destekleyen anekdotal kanıtlar vardır <sup>118</sup>.

**5- Yeni antifungaller:** Çeşitli yeni antifungaller ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yeni triazol antifungaller (vorikonazol, posakonazol ve ravukonazol) flukonazol ve itrakonazol dirençli mantar türlerine karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak iyi etkili bulunmuştur ve oral formları avantaj sağlamaktadır <sup>103-104</sup>. Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, V-ekinokandin) fungal hücre duvar sentezini inhibe ederler. Bu ajanlar azole dirençli albikans dışı türler dahil *Candida* türlerine fungusidal etkilidir <sup>103</sup>.

### 2.1.5. *Candida* ile oluşan enfeksiyonlar

*Candida* türlerinin neden olduğu hastane enfeksiyonlarının başında kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir. Bunu pnömoni, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları ve kulak, burun, boğaz enfeksiyonları izlemektedir.

Kanser ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan immünsüpresif hastalarda invazif fungal enfeksiyonların tanımı konusunda yakın zamanlarda bir görüş birliği sağlanmış olmakla birlikte, diğer hasta gruplarında, örneğin cerrahi yoğun bakım hastalarında, *Candida* türleriyle gelişen enfeksiyonlar hakkında hala görüş birliğine varılmış tanımlar yoktur <sup>119</sup>. Kan dolaşımını ilgilendiren bütün enfeksiyonlar, **hematojen kandidoz** başlığı altında toplanmıştır; bunlar kandidemi ve dissemine kandidozi kapsar.

#### 2.1.5.1. Kandidemi

Kandidemi, klinik olarak enfeksiyonun belirti ve bulguları olan bir hastada en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesidir. Genel durumu düşkün, üremik veya kortikosteroid tedavisi alan hastalarda klinik belirti ve bulgu olmadan da kandan bir *Candida* türünün izole edilmesi anlamlı kabul edilmelidir <sup>9,45</sup>.

#### 2.1.5.2. Katetere bağlı kandidemi

İntravasküler kateteri olan bir hastada gelişen kandidemi dikkatli bir klinik ve laboratuvar değerlendirmeden sonra, başka bir enfeksiyon odağı saptanmıyorsa, katetere bağlı kandidemi olarak kabul edilmektedir. Katetere bağlı bakteriyemilerde olduğu gibi, katetere bağlı kandidemi tanısı için, kateter ucunun, “roll-plate” tekniği ile yapılan kültüründe en az 15 koloni oluşturan birim (kob), sonikasyon tekniği ile yapılan kültürde ise en az 100 kob, kan kültüründe üremiş olan *Candida* türü izole edilmelidir <sup>120-121</sup>. Kateterin çıkarılmadığı durumda kantitatif kan kültürleri tanıda yardımcıdır. Kateterden alınan kan örneğinin kantitatif kültüründe üreyen *Candida* türünün sayısı, aynı anda periferik bir damardan alınan kan örneğinin kantitatif kültüründe üreyen *Candida* sayısının en az on katı ise fungeminin kaynağının kateter olduğu düşünülmelidir. Kantitatif olmayan kateter ucu kültürlerinin tanıda yeri yoktur <sup>120-121</sup>.

#### 2.1.5.3. Akut dissemine kandidoz

Birbirlerine komşu olmayan organların *Candida* türleri ile enfekte olması dissemine enfeksiyonun kan yoluyla geliştiğini gösterir. *Candida*'ya bağlı çok sayıda

deri lezyonları veya oftalmik ile birlikte kandidemi saptanması dissemine enfeksiyonu düşündürür. İmmünesüpresif hastalarda kan kültür pozitifliği saptanmayabilir <sup>122</sup>.

#### **2.1.5.4. Kronik dissemine kandidoz**

Hepatosplenik kandidoz olarak da bilinen kronik dissemine kandidoz, uzun süren nötropeniden çıkan kanser hastalarında görülen bir klinik tablodur <sup>123</sup>. Ancak olayın karaciğer ve dalak ile sınırlı olmaması nedeni ile hepatosplenik kandidoz terimi doğru değildir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine karşın, nötropeni düzeldikten sonra da ateş ile bulantı-kusma, karın ağrısı gibi abdominal belirti ve bulguların eşlik edebildiği hastada, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya ultrasonografi ile karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik yerleşimli, hedef tahtasına benzeyen (öküz gözü) lezyonların görülmesi tanı için yeterlidir. Klinik belirti ve bulgular kandidoz için özgün değildir. Akut hematojen enfeksiyon aniden başlayabilir ve günler içinde deri lezyonları, fungemi ve bazen gram negatif sepsisten ayırt edilemeyen septik şok tablosu yerleşir. Kronik dissemine kandidoz ise daha yavaş, genelde aylar içinde gelişir. Bu iki durum birbirinden ayrı olarak ele alınmamalıdır. Kronik enfeksiyon sıklıkla akut dissemine kandidozun bir sonucudur, öte yandan, immün durumun bozulmasıyla birlikte kronik sendrom akut enfeksiyona dönüşebilir <sup>124</sup>.

#### **2.1.5.5. Diğer *Candida* enfeksiyonları**

##### **Endoftalmit**

Tanısı birçok organa hematojen yayılım anlamına gelir ve hemen antifungal tedavi başlanmalıdır. Tanının konulmasında, tedaviye yanıtın izlenmesinde, komplikasyonların saptanmasında ve görme kaybını önlemek için parsiyel vitrektomi gerekip gerekmediğinin ve zamanının belirlenmesinde oftalmolojik izlem şarttır <sup>125</sup>.

##### **Süpüratif Tromboflebit**

Hematojen kandidozun nadir görülen ama önemli bir komplikasyonudur. Uzun süreli kateterizasyon sonucu travmatize olan damarda gelişir. İntravasküler enfeksiyonun tanısında en önemli ipucu persistan ve yüksek konsantrasyonda kandidemidir <sup>126</sup>.

##### **Endokardit**

Prostetik kapağı veya doğal kapakta harabiyeti olan hastalarda hematojen kandidoz endokardite sebep olabilir. Endokardit için diğer risk faktörleri, i.v. uyuşturucu kullanımı ve santral venöz kateter varlığıdır. Klinik tablo, bakteriyel



endokarditten ayırt edilemez, ancak embolilere daha sık rastlanır. Embolizasyon veya kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin önüne geçmek için kapak replasmanı şarttır <sup>127</sup>.

### **Perikardit**

Seyrek rastlanan bu komplikasyon kardiyak cerrahi geçiren hastalar ile malign hastalığı ve konak savunma mekanizmalarında bozukluğu olan hastalarda gelişebilmektedir <sup>128</sup>.

### **Artrit**

*Candida*'ya bağlı eklem enfeksiyonları hematojen yayılım ile veya eklem cerrahisi ve eklem içine kortikosteroid enjeksiyonu sırasında oluşabilir. Enfeksiyon romatoid artritli veya prostetik eklemlerde daha siktir. Olay genellikle bir eklemlle sınırlı kalır ve sistemik inflamasyon belirtileri yoktur. Ekleme ağırlık verildiğinde veya tam ekstansiyonda lokal ağrı olabilir. Tanı mikroorganizmanın görülmesi veya kültürde üretilmesiyle konur <sup>129</sup>.

### **Osteomyelit**

En sık median sternotomi komplikasyonu olarak gelişir. Hematojen yayılıma bağlı osteomyelit ise, vertebra cisimlerinde yerleşir. Sırt ağrısı ve ateş, daha sonra radikülopati izlenir <sup>130</sup>.

### **Menenjit**

*Candida* sıklıkla hematojen dissemine kandidozin bir komponenti olarak, hem beyin parankimini, hem meninkleri enfekte edebilir <sup>131</sup>. *Candida* menenjitli hastaların %50'sinde dissemine hastalık vardır. Beyin parankiminde mikroapselere, nadiren daha büyüklerine yol açar. Yenidoğanda hematojen enfeksiyon sırasında, nöroşirurji veya ventrikülo-peritoneal şant komplikasyonu olarak gelişebilir <sup>132</sup>. Enfeksiyon sinsi seyreder.

### **Oral Kandidoz**

Sıklıkla dil, sert ve yumuşak damakları da içine alan, inflame bir orofarenksi örten beyaz renkte psödomembran şeklinde görülür <sup>133</sup>.

### **Özefajit**

Uzun süre hastanede yatan ve yatışı sepsis gibi ciddi enfeksiyöz epizodlarla seyreden hastalarda mukozal yüzeyleri tutan kandidoz son derece sık rastlanan bir otopsi bulgusudur. Histolojik incelemede tomurcuklanan veya psödomişel oluşturmuş maya hücreleri ile birlikte epitel bütünlüğünün bozulması ve submukozada inflamatuvar

reaksiyon dikkati çeker. Bu lezyonlar gastrointestinal kanalın hemen her tarafında olmakla birlikte, özofagus ve ince bağırsaklarda sıktır. Lezyonlar hematogen yayılım için bir giriş kapısı oluşturur<sup>134</sup>.

### **Peritonit ve İntraabdominal Apse**

Uzun süre antibiyotik tedavisi alan ve hastanede yatan, total parenteral beslenme uygulanan hastalarda tekrarlayan intraabdominal enfeksiyonlar, karın boşluğuyla dış ortam arasında fistül veya dren yolları gibi yaygın bir bağlantı bulunması, hematogen yayılım olasılığını arttıran faktörlerdir. *Candida* türleri ile kolanjit, pankreas apsesi veya karaciğer apsesi geliştiği bildirilmiştir<sup>125-127</sup>. Bu soruna daha çok, malignite için kateter yerleştirilen hastalarda rastlanmaktadır.

### **Yara Enfeksiyonları**

Dren veya yara yerlerinden *Candida* türlerinin izole edilmesi bu organizmanın enfeksiyona neden olduğu anlamına gelmez, bu örneklerde çoğunlukla kolonizasyon söz konusudur. Ancak uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, aynı yerden birkaç kez aynı *Candida* türünün soyutlandığı durumlarda, sistemik antifungal tedavi uygulanmalıdır.

### **Üriner Enfeksiyon**

Üriner sistemden *Candida* izolasyonu, genellikle perirektal veya genital bölgeden kontaminasyon, uzun süreli kateterizasyon sonucu mesanenin kolonizasyonu veya diyabet gibi mesanenin tam boşalmasını engelleyen hastalıklarda görülür. *Candida*'nın idrarda hızlı çoğalabildiği düşünülürse, idrar kültüründe yüksek sayıda *Candida* üremesi, kontaminasyon veya kolonizasyonu enfeksiyondan ayırt ettirmez. Doku invazyonu olan hastalarda  $10^3$ /ml ve üzerinde *Candida* üreyebilmektedir<sup>135</sup>. Bu nedenle piyüri genellikle enfeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak kateterli bir hastada enfeksiyon olmadan da kateterin mekanik etkisi ile piyüri gelişebildiği unutulmamalıdır<sup>136</sup>.

Aseptomatik kandidürde temel yaklaşım risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Genel olarak, immüno Kompromize hastalarda kandidüri çok nadiren kandidemiye neden olmaktadır<sup>59</sup>.

*Candida* türleri ile gelişen üriner sistem enfeksiyonları sistit, piyelonefrit, üreterde mantar topu ve renal apse olarak incelenebilir:

Sistit tanısı için hastada semptomların yanısıra sistoskopide diffüz eritem veya fungal plaklar, kandidüri ve piyüri saptanmalıdır <sup>137</sup>.

Piyelonefrit, genellikle diyabeti ve böbrek yetmezliği olan ya da obstrüktif üropatili hastalarda gelişir. *Candida* türleri ile asendan pyelonefrit ve ürosepsis, klinik olarak bakteriyel tablolardan ayrılmaz. *Candida* türleri ile kolonizasyonu engellenemeyen üriner stent ve nefrostomi tüplerinin varlığı ile daha komplike bir durum alması nadir değildir. Fungal toplarla (bezoar) obstrüksiyon, ultrasonografi ile tespit edilebilir ve bunlara bağlı renal kolik meydana gelebilir. Yine bu enfeksiyonlarda komplikasyon olarak papiller nekroz görülebilir <sup>138</sup>.

### 2.1.6. Risk faktörleri

İmmün yetmezlik gibi altta yatan predispozisyonu olan hastalarda enfeksiyonlara yol açan fırsatçı bir patojen olarak bilinen *Candida*'lar, ayrıca özellikle yoğun bakımlarda takip edilen kritik hasta grubunda da enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır <sup>38,46,139-152</sup>. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

#### A-İmmünoşüpresif hastalık veya durumlar

- Hematolojik malignansiler (lösemiler, lenfomalar)
- Transplantasyon (kemik iliği, solid organ)
- AIDS
- Hastalık veya ilaçlarla ilişkili nötropeni
- Kollajen vasküler hastalıklar (immünoşüpresif ilaçlarla tedavi edildiğinde)

-Yoğun bakım hastaları ve yeni doğanlar

-Ketoasidozu olan diabetes mellitus

-Desferoksaminle demir şelasyon tedavisi

-Kronik granüloamatöz hastalık

#### B-İmmünoşüpresif tedavi

-Kortikosteroidler

-Kanser kemoterapi ajanları

-Siklosporin, takrolimus

Kandidemili hastalarda yapılan eşleştirmeli bir vaka-kontrol çalışmasında en güçlü risk faktörünün hastaya uygulanan antibiyotik sayısı olduğu saptanmıştır; üçten fazla sayıda antibiyotik alanlarda kandidemi riski, hiç antibiyotik almayan veya en

fazla iki antibiyotik alana göre 12.5 kat yüksek bulunmuştur <sup>46</sup>. Aynı çalışmada, kandan başka vücut bölgelerinden *Candida* izole edilmesi, hemodiyaliz ve Hickman kateteri, diğer anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Arteriyel kateterler, Swan-Ganz kateterleri veya Hickman dışı uzun kateterlerin, kandidemi riskini arttırmadığı gözlemlenmiştir. Başka klinik çalışmalarda santral venöz kateterizasyonun kandidoz için risk faktörü oluşturup oluşturmadığı tartışmalıdır <sup>139,153-155</sup>. Parenteral beslenme, malignite, nötropeni veya immünesüpresif tedavi, üretral kateterler, diyare, cerrahi girişimler, özellikle komplike gastrointestinal kanal cerrahisi, kandidoz riskini arttıran diğer faktörlerdir.

İnvazif kandidoz için sıklıkla bildirilen risk faktörleri tablo 6'da özetlenmiştir <sup>6,13,38,45,156-159</sup>.

**Tablo 6. İnvazif kandidoz için risk faktörleri**

Erişkinde risk faktörleri	Yenidoğanlarda ek risk faktörleri
Yoğun bakımda kalma süresi	Düşük gestasyonel yaş
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Düşük Apgar skoru
Hemodiyaliz	H <sub>2</sub> blokörleri
Santral venöz kateterler	Şok
Ciddi hastalık	Gastrointestinal hastalık
Total parenteral beslenme	Konjenital malformasyonlar
Gastrointestinal perforasyon ya da cerrahi	
Pankreatit	
Mekanik ventilasyon	
Birden çok kan transfüzyonu	
<i>Candida</i> türleri ile kolonizasyon	

Tablo 6'da yer alan risk faktörlerinin çoğunun, yoğun bakım koşullarında izlenen hasta grubunu ilgilendirdiği dikkati çekmektedir. Pek çok çalışma, invazif kandidoz riskinin yoğun bakımda kalış süresi ile doğrudan ilişkisi olduğunu göstermektedir. Enfeksiyonun pek çok vakada yatışın 7. ile 21. günleri arasında geliştiği tespit edilmiştir <sup>157,160-161</sup>. Yeni eklenen önemli bir risk faktörünün akut pankreatit olduğu ve kandidozun bu hastalıkla yaklaşık %25 oranında komplike olduğu bildirilmektedir <sup>162</sup>. En çelişkili risk faktörlerinden birisi ise kolonizasyondur. Pek çok

yazar invazif kandidoz için risk faktörü olduğunu gösterirken, diğerleri ilişkiyi net olarak ortaya koyamamaktadır<sup>13,39,157, 160,163-164</sup>.

Paphitou ve arkadaşları, cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan ve diyabet, hemodiyaliz, total parenteral beslenme ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi risk faktörlerini birlikte taşıyan hastalarda invazif kandidoz riskini %16 olarak bulmuşlardır<sup>165</sup>.

Majör risk faktörleri aşağıda ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

#### **2.1.6.1. Kolonizasyon**

Pek çok seride *Candida* türleri ile kolonizasyonun önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur<sup>38,46,56,141,143-145,147-148,166-172</sup>. Kansere hastaları ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların dışısında yüksek yoğunlukta *Candida* türlerinin görülmesi, kandidemi için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir<sup>141,173</sup>.

Kritik hastalarda, kolonizasyonu invazif enfeksiyondan ayırmak güçtür. Çalışmalar kritik hastaların yoğun bakımda kalışı sırasında *Candida* türleri ile %50-86 oranında kolonize olabileceğini göstermiştir<sup>37,143,170,174-175</sup>. Bununla birlikte, sadece %5-30'unda ciddi kandidoz gelişir<sup>37,149,71,176</sup>.

Bazı yazarlar klinik şüphesi olan vakalarda iki veya daha fazla vücut alanında kolonizasyon olmasının, kandidoz düşünülmesi için yeterli olabileceğini ve antifungal tedavinin başlanması gerektiğini düşünmektedirler<sup>157,167,177-178</sup>. Ancak bu yaklaşım, prospektif çalışmalarla test edilmemiştir ve bu bulguların duyarlılık ve özgüllüğü düşük olabilir<sup>38</sup>.

#### **2.1.6.2. Antibiyotikler**

Daha önce veya aynı anda antibiyotik kullanımı kandidoz için majör risk faktörüdür<sup>179,180</sup>. Wey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kullanılan farklı antibiyotik sayısının en belirgin risk faktörü olduğu tespit edilmiştir<sup>46</sup>. Fraser ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, kandidemik hastaların %94'ünde antibiyotik kullanımı ve %61 hastada dörtten fazla ajanla tedavi tespit edilmiştir<sup>160</sup>. Sefalosporinler ve anti-anaerobik ajanlar en sık suçlanan ajanlardır<sup>40,42,173</sup>. Spektrum genişliği ve verilme süresi riski arttırmaktadır<sup>38,40</sup>.

### 2.1.6.3. Nötropeni

Nötrofillerin pek çok fungusa karşı konağın temel savunma elemanı olması nedeniyle nötropeni invazif kandidoz için majör risk faktörü olarak belirlenmiştir<sup>139,141,144-145,148</sup>.

### 2.1.6.4. Vasküler Araçlar

Yoğun bakım hastaları sıklıkla çok sayıda vasküler kateter girişimi ile karşı karşıya kalırlar. Kandidemilerin %35-80'inin kateter ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir<sup>80</sup>. Bazı çalışmalarda, özellikle de salgın durumlarında, parenteral beslenmenin, belirgin şekilde artmış kandidemi riski ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir<sup>8,45,46,139,142,145,148,181-182</sup>.

### 2.1.6.5. Diğerleri

Cerrahi girişimler, böbrek yetmezliği, steroid ve H<sub>2</sub> reseptör blokörlerinin kullanımı, ciddi hastalık skorunun yüksek olması ve yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalışın ek risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Hastaların bu faktörlerin birden çoğu ile uzun süre karşı karşıya kalması riski arttırmaktadır<sup>8,46</sup>.

## 2.2. CANDIDA ENFEKSİYONLARININ TANISI

*Candida* enfeksiyonlarının tanısında klinik örneklerin doğrudan veya boyalı olarak mikroskopik incelenmesi ile mikroorganizmaların tanımlanmasına yönelik kültür yöntemleri kullanılır.

### 2.2.1. Mikroskopik İnceleme

*Candida* türleri 3-6 µm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram-olumlu (+) olarak boyanırlar. Steril bölgelerden alınan yaymalarda maya hücrelerinin görülmesi, kandidoz tanısı için önemli olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması, epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak daha iyi tespit edilmesini sağlar. Faz-kontrast veya normal ışık mikroskopunda değerlendirilir. Işık yoğunluğunun azaltılmasıyla maya ve hifler daha iyi şekilde saptanabilir. Mantar hücre duvarını daha iyi görebilmek için mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna katılabilir. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskop gerektirir. Kullanılan filtreye göre maya hücreleri, psödohifler ve hif yapıları tebeşir beyazı veya parlak elma yeşili

renginde floresans verir. Kalkoflor beyazına alternatif boyama, gram boyama ( fungal elementler gram-pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir. Germ tüp testi serumda, 37°C'da 90 dakika inkübe edildiğinde, *C.albicans*'ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla albicans olmayanlardan ayırmaya yarayan testtir<sup>177</sup>. *C.albicans* izolatlarının %90'ından fazlası bu süre içinde germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Blastokonidya (tomurcuklanmış mantar), hifa ve psödohifanın gösterilmesi, doku invazyonunu kuvvetle destekler ancak tanısal değildir<sup>183</sup>. Doku incelenmesinde hematoksilen eozin, periyodik asit-schiff (PAS) ve Gomori'nin metenamin gümüş boyası tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde *Candida* organizmalarının görülmesi kandidozun kesin tanısını sağlar.

### 2.2.2.Kültür

Hematojen kandidozdan şüphelenilen hastaların incelemesi, balgam, orofarinks, dışkı, idrar, dren yerleri ve kan kültürlerinin alınmasıyla başlar. Herhangi bir bölgede *Candida* saptanmayan bir hastada kandidoz gelişmesi son derece nadirdir. Buna karşılık, otopside kandidoz olduğu kanıtlanan hastaların antemortem kan kültürlerinin pozitif olma olasılığı, %30-50 arasında değişmektedir<sup>168,184-186</sup>. Kan kültür pozitifliğini arttırmak ve *Candida* türlerinin saptanmasına kadar geçen süreyi kısaltmak için çeşitli yöntemler araştırılmıştır. *Candida* türlerinin anaerobik koşullarda iyi ürememesi nedeniyle kan kültür şişelerinin havalandırılması ile verimin artacağı düşünülmüştür<sup>187-188</sup>. Ayırıcı kültür vasatı (CHROMagar *Candida*), albicans ile albicans dışı türleri birbirinden ayırabilir. Bifazik medya kullanımı da kandan soyutlanmasını kolaylaştırabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen lizis sentrifügasyon yöntemi ile kandideminin radyometrik yöntemle göre daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta saptanabildiği bildirilmiştir<sup>183,189-190</sup>. Ancak kanser hastalarında yapılan başka bir çalışma bu sonuçları destekler nitelikte değildir<sup>191</sup>. Radyometrik yöntemlerin kültür sistemlerinde uygulanması ile mantarların erken tanısının sağlanabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>192</sup>. BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır.

### 2.2.3. Seroloji

Hematojen kandidoz tanısında kültür yöntemlerinin çok duyarlı olmayışı araştırmacıları serolojik testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Antijen saptanmasına yönelik lateks aglütinasyon testi belirli durumlarda yararlı olmasına karşın, yalancı negatiflik

oranı oldukça yüksektir<sup>195</sup>. Serumdaki *Candida* enolaz veya mannan antijenlerinin araştırılması, son yıllarda üzerinde en çok durulan serolojik yöntemlerdir<sup>194-195</sup>.

Kandidal bir enzim olan enolaz, tüm *Candida* türlerince yapılır ve tespit edilebilir bir fungemi yokluğunda bile, derin doku invazyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir<sup>196</sup>. İnvazif kandidoz tespitinde duyarlılığı %72-85; özgüllüğü %96-100 olarak belirlenmiştir.

Literatürde karışık hasta popülasyonu üzerinde yapılan ve farklı enzim immün-assay'ler ile yapılan hücre duvar mannan testinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, %53-100 ve %89-100 arasında değişkenlik göstermiştir<sup>190,195</sup>. Tanısal değer tekrarlayan örneklemelerle artmaktadır.

D-arabinitol bir fungal metabolittir ve serum D-arabinitol düzeyinin enzimatik florometrik yöntem veya kombine gaz kromatografi ve mass spektrometri ile saptanması, umut vaad eden diğer bir yöntemdir. İdrarda D/L-arabinitol oranını değerlendiren hızlı bir testin, eğer test birden çok tekrarlanırsa duyarlılığının %88 ve özgüllüğünün %91 olduğu bulunmuştur<sup>197</sup>.

Hastaların serumlarındaki antikandidal antikolar, dissemine hastalığı, kolonizasyon ve lokal enfeksiyondan ayırmaya yardımcı değildir<sup>190</sup>.

#### **2.2.4. Diğer yöntemler**

Klinik örneklerdeki *Candida* türlerinin polimeraz zincir reaksiyon (PZR), amplifikasyon gibi moleküler tekniklerle araştırılması, halen araştırılmakta olan bir konudur<sup>183,190,196</sup>.

#### **2.2.5. Mantarların tanımlanması**

Bölüm 2.1.1.1.'de türlerin tanımlanmasında kullanılan özelliklerden bahsedilmiştir. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan pek çok mantar antifungal ajanların pek çoğuna karşı başlangıçta doğal dirençli olabileceği gibi kullanım sonrasında da direnç geliştirebilmektedir. Bu invazif enfeksiyonların uygun tedavisi çoğunlukla etiyojik ajanın hızlı ve doğru tanımlanmasına bağlıdır. Örneğin *Candida lusitanae*, amfoterisin B'ye *in vitro* dirençli olabilirken, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* flukonazole dirençli bulunabilmektedir.

Fungal patojenlerin tanımlanmasında kullanılan klasik yöntemler zaman isteyen ve teknik olarak karmaşık tekniklerdir<sup>198-200</sup>. Mantar enfeksiyonlarının insidansının artması bu patojenlerin tanımlanması için hızlı ve doğru manuel ve otomatize ticari



sistemlerin geliştirilmesini gerektirmiştir. İdeal olan, bu ürünlerin aşağıdaki özellikleri içermesidir;

1. Her türlü klinik örnekten soyutlanan mantarların hızlı ve kesin tayinini yapabilmesi,
2. Çok sayıda izolatin hızlı işlenmesine izin verecek kadar kolay uygulanabilmesi,
3. Örneklerden daha az sıklıkla belirlenen izolatları tanımlayabilmesi.

ID 32C sistemi (bioMerieux Marcy l'Etoile, France) genellikle Avrupa ülkelerinde kullanılırken, API 32C mantar tanımlama sistemi (bioMerieux Vitec, Inc., Hazelwood, Mo.) ABD'nde en sık kullanılan mantar tanımlama sistemlerinden biridir<sup>11,71,201-212</sup>. ID 32 C stripleri 32 bölmeli ve asimilasyon testleri için her bir bölümünde ayrı bir karbonhidrat substratı içeren standardize edilmiş maya tanımlama kitleridir.

Bu sistem 29 asimilasyon testi (karbonhidratlar, organik asitler ve aminoasitler), bir duyarlılık testi (sikloheksimid), bir kalorimetrik test (eskülin) ve bir negatif kontrol substratı içeren 32 kuyucuklu, tek kullanımlık plastik stripler içermektedir.

Bir çalışmada, sık soyutlanan mantar türlerinde ek testlere ihtiyaç duyulmadan ID 32 C ile doğru tanımlama %86 oranında bulunmuştur. İzolatların %6'sının tanısı için ise ek testlere ihtiyaç duyulmuş, geri kalanların ise tanımlanması mümkün olmamıştır. Daha az rastlanan türlerin tanımlama oranı, aynı çalışmada %85 bulunmuştur. ID 32C sistemi, API 20C tanımlama sistemi ile benzer tanımlama oranları göstermiştir, ancak ID 32C sistemi ile sonuçlar 24 saat daha erken alınabilmektedir<sup>213</sup>. Yapılan çalışmalar, ID 32 C'nin, daha sık kullanılan API 20 C kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur<sup>214-227</sup>.

#### **2.2.6. Antifungal duyarlılık testleri**

Antifungal duyarlılık testleri antibakteriyel testler kadar iyi geliştirilmemiş ve deneyimlerin daha az olduğu testler olmakla birlikte klinik değeri yadsınmamaktadır. Antifungal direnç mekanizmalarının ortaya konulmasından sonra dirençli suşların *in vitro* olarak belirlenmesi ihtiyacı doğmuştur<sup>228</sup>. Bu amaçla National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından yöntemler geliştirilmiştir. 1997 yılında NCCLS M27-A kodu ile test yöntemini standardize edip onaylamıştır<sup>101</sup>. 2002 yılında NCCLS yeniden antifungal duyarlılık yöntemleri için M27-A2 kodu ile yöntem standardizasyonuna gitmiştir<sup>229</sup>.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) antifungal duyarlılık testleri için, farklı inokulum miktarı, spektrofotometrik okuma, %2 dekstroz eklenmiş vasat gibi farklı özellikler taşıyan yöntemler geliştirmiştir <sup>230</sup>.

Referans yöntem esas olarak makrodilüsyon yöntemi olarak tanımlanmış daha sonra mikrodilüsyon yönteminin avantajları nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir. Bu yöntemle klinikte kullanılan tüm antifungaller test edilebilmektedir. Duyarlılık testinin okunması özellikle flusitozin ve azoller için 48. saat olarak belirlenmiş ancak pek çok suş için 24 ve 48. saatlerde alınan sonuçlar arasındaki farkın çok küçük olduğu ve duyarlılık sonucunu değiştirmedeği gözlenmiştir <sup>231</sup>.

Buyyon bazlı ticari MİK sistemleri (Candifast, Fungitest, İntegral Systems Yeasts gibi) M27-A referans yöntemi ile karşılaştırıldığında bu yöntemlerin sınırlı korelasyonları olduğu bulunmuştur. ATB Fungus (API-bioMerieux, Marcy l'Etoile, France), Mycostandart (Institut Pasteur, Paris, France) ve Mycototal (Behring Diagnostic, Rueil-Malmaison, France) yöntemleri M27-A yöntemi ile uyumlu olarak geliştirilmiş benzer yöntemlerdir <sup>231</sup>.

ATB Fungus %96,6 tekrarlanılabilirliği ve referans değerleri ile %91,7 gibi iyi bir uyum sergilemesi ile güvenilir ve kullanılabilir bir yöntem olarak belirlenmiştir <sup>232</sup>.

ATB Fungus 2 stripleri *Candida* ve *Cryptococcus neoformans*'ın antifungal ajanlara duyarlılığını yarı-katı bir vasatta ve mikro-dilüsyon için önerilen yöntemlerle belirleyebilmektedir <sup>231</sup>. Stripler karşılıklı 16 çift kuyucuktan oluşur. İlk çift kuyucuk herhangi bir antifungal içermez ve üremenin olduğu pozitif kontrol olarak kullanılır. Sonraki 15 çift kuyucuk çeşitli konsantrasyonlarda dört antifungal ilacı içerir. Bu konsantrasyonlar MİK değerini belirlemeye yarar. Antifungal ilaçlar, 5-flusitozin (5FC), Amfoterisin B (AMB), Flukonazol (FCA) ve İtrakonazol (ITR) olarak sıralanmıştır. NCCLS'in antifungal ajanlar için belirlediği MİK değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7) <sup>101</sup>.

**Tablo 7. NCCLS'e göre MİK değerinin klinik olarak sınıflandırılması**

Antifungal ilaç	H	OH	D
Flusitozin	≤4	8-16	≥32
Amfoterisin B*	TY	TY	TY
Flukonazol	≤8	16-32	≥64
İtrakonazol	≤0,125	0,25-0,5	≥1

TY: Tanımlanmamış, H: Hassas, OH: Orta hassas, D: Dirençli

\*Amfoterisin B için ≥2 mg/l değerler direnci telkin etmektedir <sup>109</sup>.

Azol grubuna (flukonazol ve itrakonazol) duyarlılığın orta hassas olması ilacın duyarlılığının doza bağımlı olması olarak yorumlanmalıdır. Bu terim verilen antifungal ilaç dozunun artırılması ile mikroorganizmaya etkili olunacağı klinik anlamını taşımaktadır<sup>101, 228, 233</sup>. Aşağıdaki tabloda flukonazolün MİK değerleri ile verilmesi gereken günlük dozu arasındaki ilişki (normal renal fonksiyonda) özetlenmiştir ( Tablo 8).

**Tablo 8. Flukonazolün MİK değeri ile ilaç dozu arasındaki ilişki**

MİK Değeri	İlaç günlük dozu
$\leq 4\mu\text{g/ml}$	100 mg
$\leq 8\mu\text{g/ml}$	200 mg
$\leq 16\mu\text{g/ml}$	400 mg
$\leq 32\mu\text{g/ml}$	800 mg

## **2.3. CANDIDA ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ**

### **2.3.1. Hematojen *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi**

İki büyük randomize çalışmada ve yine iki büyük gözlemsel çalışmada 400 mg/gün dozundaki flukonazol ile 0,5-0,6 mg/kg/gün dozundaki amfoterisin B'nin eşdeğer nitelikte olduğu gösterilmiştir<sup>181,234-236</sup>. Nötropenik hastalarda randomize çalışmalara dayanan yeterli veri olmamasına karşın, gözlemsel çalışmalardan çıkarılan sonuçlar bu hasta grubunda da flukonazol ile amfoterisin B'nin benzer etkinlikte olduğunu düşündürmektedir. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları ise, konvansiyonel antifungal tedaviye (kümülatif  $\geq 500$  mg amfoterisin B) yanıtız ya da intoleran (serum kreatinin  $<2,5$  mg/dl veya kreatinin klerensi  $<25$  ml/dakika) hastalarda endikedir.

Hastada hangi antifungal ilacın seçileceği hastanın genel durumuna ve enfekte eden suşa bağlıdır<sup>237-238</sup>. Genel bir yaklaşım olarak, daha önceden azol tedavisi almamış, hemodinamik olarak stabil hastalara  $\geq 6$  mg/kg/gün dozunda flukonazol başlanır. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastada da flukonazol ile başarılı sonuçlar alınmıştır, ancak daha geniş spektrumu nedeniyle amfoterisin B ( $\geq 0,7$  mg/kg/gün) tercih edilebilir.

Hasta *Candida krusei* ile enfekte ise, amfoterisin B, 1,0 mg/kg/gün, *Candida glabrata* ile enfekte ise amfoterisin B  $\geq 0,7$  mg/kg/gün; buna karşılık *Candida lusitaniae* ile enfekte ise, flukonazol  $\geq 6$  mg/kg/gün önerilir. Enfeksiyonun belirti ve bulguları kaybolduktan ve son pozitif kan kültüründen sonra iki hafta daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir<sup>238</sup>.

Kandidemi saptanan hastada santral venöz kateterin (SVK) çıkarılmasının gerekip gerekmediği uzun yıllar tartışılmıştır. Durumu stabil, düşük konsantrasyonda fungemisi olan ve organ enfeksiyonu saptanmayan hastalarda santral venöz kateterin yerinde bırakılması ve bu hastaların yakından izlenmesi, genel durumda bozulma olursa veya antifungal tedaviye başladıktan sonra iki-üç gün içinde klinik bir düzelme sağlanamazsa, kateterin çıkarılması akılcı bir yaklaşımdır. SVK’i çıkarılmadan izlenen hastalarda belirgin şekilde daha yüksek hastalık indeks skoru belirlenmiştir. Bu nedenle, eğer mümkünse kateterin çıkarılması, ölüm de dahil olmak üzere, kandidemiye bağlı komplikasyonları azaltmaktadır<sup>239-240</sup>.

Kronik dissemine kandidoz tedavisinde hastanın durumu stabil ise flukonazol, değilse amfoterisin B tercih edilir. Lezyonlar kalsifiye olana ya da tamamen kaybolana dek tedaviye devam edilmelidir. Kemoterapi alan, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda antifungal tedavi uygulanmalıdır.

### **2.3.2. Diğer *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi**

#### **Endoftalmit**

Prospektif, karşılaştırmalı klinik araştırmalar olmamasına karşın, yaygın kabul gören yaklaşım, yüksek doz (1,0 mg/kg/gün) amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonudur. İntravenöz uyuşturucu kullanan hastalarda gelişen *C.albicans*’a bağlı endoftalmit tedavisinde antifungal tedaviyle birlikte erken vitrektomi ile görmenin daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Amfoterisin B’nin göze geçişi iyi değildir, bu nedenle ağır olgularda intraoküler amfoterisin B uygulaması gerekebilir. Göze geçişi çok iyi olan flukonazol ile başarılı tedavi bildiren vaka raporları vardır<sup>241</sup>. Endojen endoftalmitli bir hastada optimal tedavi süresi bilinmemekle birlikte, genellikle 6-12 hafta tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

### **Süpüratif Tromboflebit**

Tedavide antifungal ilaçların yanısıra, santral venöz kateter çıkarılmalı ve enfekte ve eksize edilmelidir. Venin eksize edilmediği durumlarda kan kültürleri pozitif kalmaya devam eder <sup>125</sup>.

### **Endokardit**

Standart antifungal tedavi, amfoterisin B olmuştur. Diğer antifungaller bu tedaviye eklenebilir. Amfoterisin B tedavisinden sonra flukonazol ile uzun süreli süpresyon yapılan olgular bildirilmiştir <sup>242-243</sup>

### **Perikardit**

Cerrahi drenaj ile birlikte amfoterisin B önerilir <sup>128</sup>.

### **Artrit**

Kıkırdak harabiyeti veya prostetik eklem gevşemesini önlemek için erken tanı ve uzun süreli sistemik antifungal tedavi şarttır <sup>129</sup>.

### **Osteomyelit**

Başarılı bir tedavi için, pürülan materyal drene edilmeli ve cerrahi debridman uygulanmalıdır. Başlangıçta iki-üç hafta amfoterisin B, ardından 6-12 ay flukonazol tedavisi akılcı bir yaklaşımdır <sup>238</sup>.

### **Menenjit**

Standart tedavi, amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonudur. Enfekte şant çıkarılmalıdır <sup>132</sup>.

### **Oral Kandidoz**

Kontrollü çalışmalarda, nistatin süspansiyonu, klotrimazol, oral ketokonazol ve oral flukonazolün klinik semptomları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Nistatin günde dört kez 5 ml süspansiyon şeklinde verilmeli ve hastaya yutmadan önce ağzını iyice çalkalaması söylenmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan enfeksiyonda, sistemik etkili ketokonazol (günde 200 mg), flukonazol (günde 100 mg) ya da intravenöz amfoterisin B (azol dirençli olgularda) tercih edilir <sup>133</sup>.

### **Özofajit**

*Candida*'ya bağlı özofajitte, topikal tedavi etkisizdir; ilk seçilecek ilaç flukonazoldür (200 mg/gün). HIV ile enfekte ve uzun süreli düşük doz flukonazol tedavisi alan hastalarda flukonazol direnci gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Endoskopi ile kanıtlanan ve flukonazole yanıt vermeyen olgularda düşük doz (0,2-0,4 mg/kg/gün)

amfoterisin B kullanılmalıdır. Tedaviye semptomlar düzeldikten sonra 10 gün daha devam edilmelidir <sup>134</sup>.

### **Peritonit ve İntraabdominal Apse**

Cerrahi yapılan hastalarda belki de en tartışmalı konu intraabdominal apse, peritonit veya fistül drenajında *Candida* ürediği zaman sistemik antifungal tedavi gerekip gerekmediğidir. İntraabdominal enfeksiyonlarda *Candida* genellikle polimikrobiyal bir enfeksiyonun komponenti olarak bulunur ve komplike bir enfeksiyonda ya da immünsüprese hastalarda dikkate alınmalıdır <sup>168-170</sup>. Sistemik antifungal tedavi ve kateterin değiştirilmesi gerekmektedir.

### **Yara Enfeksiyonları**

Koroner arter *by-pass* cerrahisi sonrası sternal yara kültüründe *Candida* gösterilirse, osteomyelit gelişmesini önlemek için antifungal tedavi verilmesi uygundur <sup>130</sup>.

### **Üriner Enfeksiyon**

Mesanede kateteri bulunan asemptomatik kandidürüli hastaların antifungal ilaçla tedavisi önerilmemektedir, bu hastalarda kateterin çıkarılması veya değiştirilmesi yeterlidir <sup>135</sup>. Antifungal tedavi ile kandidüri ortadan kaldırılabilir, ancak tedavi bitiminden iki hafta sonra tedavi alan ve almayanlar arasında kandidüri sıklığı açısından bir fark saptanamamıştır <sup>73</sup>. Bunun yanında renal transplantasyon yapılmış hastalarda, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, nötropenik hastalarda ve ürolojik bir girişim yapılacak olanlarda sistemik bir enfeksiyonu önlemek için antifungal tedavi uygulanmalıdır. Oral flukonazol 7-14 gün süreyle verildiğinde güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Sistit tedavisinde üç lümenli kateter varsa 50 mg/L/gün amfoterisin B ile 5 gün süreyle mesane irrigasyonu yapılabilir. Flukonazolün idrarda yüksek konsantrasyona erişmesi nedeniyle 200 mg/gün flukonazol uygun bir seçenektir.

Piyelonefritte sistemik antifungal tedaviyle birlikte, üst üriner sistemin nefrostomi ile yeterli drenajı şarttır. Mantar topu varsa, cerrahi olarak çıkarılması ve sistemik antifungal tedavi uygulanması gerekir. Nefrostomi kateterinden yüksek konsantrasyonda amfoterisin B veya flukonazol verilerek, glomerül filtrasyon hızı düşük olan hastada, yeterli ilaç konsantrasyonu sağlanabilir. Ancak lokal tedaviyle

birlikte mutlaka sistemik antifungal tedavi de uygulanmalıdır, ilaçlar hematojen *Candida* enfeksiyonunda kullanılan dozlarda verilmelidir<sup>135</sup>.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Düzeni

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde *Candida*'ya bağlı hastane enfeksiyonlarını belirleyerek epidemiyoloji, tiplendirme ve duyarlılık paternlerini ortaya koymayı hedefleyen bu çalışma, 1 Ocak 2004- 30 Haziran 2004 tarihleri arasındaki altı aylık sürede hastanemizde yatırılarak izlenen erişkin hastaları kapsayacak şekilde planlanmıştır.

Yukarıda belirtilen tarihler arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü'ne gönderilen klinik örneklerinde *Candida* üremesi saptanan hastalar yattıkları klinikte değerlendirilmiş, üremenin enfeksiyon etkeni olduğu belirlendikten sonra bu olgular çalışmaya dahil edilerek demografik verileri, risk faktörleri derlenmiş, etken olarak tanımlanan suşların tiplendirilmesi ve duyarlılık testleri yapılmıştır.

#### 3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri

##### 3.2.1. Tanımlar

Hastane kökenli *Candida* enfeksiyonu tanısı konulan hastalar Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından kabul edilen hastane enfeksiyonu tanımlarına göre aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir.

**1- Primer kan dolaşımı enfeksiyonu (Kandidemi):** Laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik sepsisi içerir. Aşağıdakilerden birinin varlığı kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilir.

**a-** Kan kültüründe en az bir kez, herhangi bir *Candida* türünün izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması,

**b-** Ateş, titreme veya hipotansiyondan birinin olması ve kan kültüründe en az bir kez *Candida* türünün izole edilmesi.

Başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili patojen kan kültüründe ürerse bu sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilir.

İntravasküler katetere bağlı kandidemi primer kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilir.

**2- Pnömoni:** Kriterleri klinik, laboratuvar ve radyografik bulguların değişen kombinasyonlarıdır. Genel olarak balgam kültürleri pnömoni tanısında yararlı değildir. Pnömoni için aşağıdaki kriterlerin bulunması anlamlı kabul edilir.



Fizik incelemede raller veya perküsyonda matite bulunması ya da akciğer grafisinde yeni ve progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon saptanması ve aşağıdakilerden birinin bulunması:

**a-**Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,

**b-**Kan kültüründe mikroorganizma soyutlanması,

**c-**Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama ve biyopsi ile elde edilen örnekten patojen soyutlanması,

**3- Üriner Sistem Enfeksiyonu:** Tanı kriteri olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığı kabul edilmiştir.

**a-**Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulguları olan hastada, idrar kültüründe  $\geq 10^4$  kob *Candida* üremesi olması,

**b-**Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

\*Piyüri ( $\geq 10$  lökosit/ml idrar ),

\*Doktorun üriner enfeksiyon tanısı koyması,

\*Doktorun uygun antifungal tedaviyi başlaması.

**4- Deri Enfeksiyonu:** Tanı kriteri olarak aşağıdakilerden birinin varlığı kabul edildi:

**a-**Pürülan drenaj, püstüller, veziküller,

**b-**İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ısı artışından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

**c-** İlgili bölgeden alınan aspirat veya drenajın kültüründe *Candida* türünün saf olarak soyutlanması ,

**d-** Kan kültüründe üreme olması.

**5- İntraabdominal Enfeksiyon:** Tanı kriteri olarak, ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile intraabdominal boşluktan alınan pürülan materyalin kültüründe *Candida* üremesi olması kullanılmıştır.

#### 4.2.2. Çalışma Değişkenleri

Altta yatan hastalıklar (Diabetes mellitus, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, hematolojik ve solid organ maligniteleri, kemik iliği ve solid organ transplantasyonları, yanık, HIV enfeksiyonu, kardiyovasküler

hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı), yoğun bakımda yatış süresi, nötropeni (<500/mm<sup>3</sup> nötrofil sayısı), son bir ay içinde steroid kullanım öyküsü, intravasküler ve üriner sisteme yönelik kateter kullanımı, *Candida* üremesinden en çok 1 bir hafta önce sistemik antibiyotik kullanımı, son üç ay içerisinde majör cerrahi girişim öyküsü, total parenteral beslenme uygulanması, hemodiyaliz öyküsü, pankreatit varlığı, mekanik ventilasyon, son bir hafta içinde kan transfüzyonu ve yatış sırasındaki APACHE II skoru kaydedilmiş ve değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Hastanın yatışından, klinik örnekte hastane enfeksiyonu etkeni olarak bir *Candida* türünün soyutlandığı tarihe kadar geçen süre üreme süresi olarak kaydedilmiştir.

Kandidemi sonrası 30 (otuz) gün içinde ölümler, kandidemili hastalarda mortalite olarak değerlendirilmiştir.

#### 4.2.3. Mikrobiyolojik Teknikler

Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji bölümüne kültür için gönderilen klinik örneklerin (kan, idrar, plevral mayi, asit mayi, beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve yara sürüntü) uygun besiyerlerine ekimi yapıldı <sup>244</sup>.

Kan kültür şişeleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson Mikrobiyoloji Sistem) cihazında 35°C'de yedi gün inkübe edildi. Cihaz "üreme" sinyali verdiği zaman, kan örnekleri %5 koyun kanlı agar, MacConkey agar ve antibiyotikli Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerlerine ekildi. Sayılan besiyerlerinin içeriği aşağıda belirtilmiştir.

##### **Koyun kanlı agar**

Pepton	15 g
Soyton	5 g
NaCl	5 g
Agar	15 g
Saf su	1000 ml
Defibrine koyun kanı	70 ml

##### **Mc Conkey Agar**

Pepton	17 g
Polipepton	3 g
Laktoz	10 g
Safra tuzları	1,5 g

NaCl	5 g
Agar	13,5 g
Nötral kırmızısı	0,03 g (%1'likten 3 ml)
Kristal viole	0,001 g (%1'likten 0,1 ml)
Saf su	1000 ml

#### **Sabouraud dekstroz agar**

Dengeleyici pepton	10 g/l
Dekstroz	40 g/l
Agar	12 g/l

Penisilin ve gentamisin (40 mg/mL) ilave ediiir.

İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ile EMB (Eozin metilen blue) besiyeri ve SDA besiyerine, BOS, plevral mayi ve asit mayi örnekleri, %5 koyun kanlı agar, tiyoglukolatlı besiyeri, SDA ve MacConkey besiyerine ekildi.

#### **EMB agar**

Pepton	10 g
Laktoz	5 g
Sükroz	5 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	2 g
Agar	13,5 g
Eozin	0,4 g (%2'lik eriyikten 2 ml)
Metilen mavisi	0,065 g (%3,25'lik eriyikten 0,2 ml)
Saf su	1000 ml

SDA besiyerleri mantar için 37°C'de yedi gün inkübe edildi. Besiyerlerinde üreme için hergün inceleme yapıldı. Üreme tespit edildiğinde, kolonilerden serum fizyolojik ile lam üzerinde hazırlanan süspansiyon lamelle kapatılarak mikroskopta incelendi ve organizmanın maya olup olmadığı kontrol edildi. Soyutladığımız bir *Candida* türünün mikroskopik görüntüsü şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. *Candida glabrata*'nın SDA ve *Candida* elektif agarda görünümü

*C. albicans* ön tanısı için germ tüp testi yapıldı. İki saat inkübasyondan sonra germ tüp testi pozitif olanlar *C. albicans*, negatif olanlar ise albicans dışı *Candida* türleri olarak belirlendi. Bu belirlemeden sonra suşlar *Candida* elektif agara pasajlanarak soğuk ortamda saklandı.

**Nickerson *Candida* elektif agar (Merck),**

Maya ekstraktı	1 g/l
Pepton	2 g/l
Glisin	10 g/l
D (+) glukoz	10 g/l
Bizmut sülfid indikatörü	2 g/l
Agar-agar	15 g/l

## ID 32C

*Candida* elektif agarda üreyen maya mantarlarına daha sonra türlerin kesin tanısının konulması için ID 32 C ( bioMerieux, Fransa ) kiti ile tiplendirme testi yapıldı. Şekil 2’de test stripi gösterilmiştir. Mantar tanımlama prosedürleri üretici firmanın önerilerine uyularak gerçekleştirilir.

Her bir izolatın belirlenmiş kolonilerinden bir kısmı, aseptik olarak stok kültüre inoküle edildi. Stok kültür steril distile suyun, bulanıklık 2 Mc Farland standarta eşit olacak şekilde hazırlanmış süspansiyondur. Bu süspansiyonun beş damlası (250 µl) üreticinin sağladığı C medium ampullerine dağıtıldı ve her bir inokulumun dağıtımının homojenize olması sağlandı. Homojenizasyondan sonra, inokulum süspansiyonu stripteki kuyucuklara inoküle edildi ( her bir kuyucuğa 135 µL), stripin kapağı kapatıldı ve sistem 30°C’de 24-48 saat inkübe edildi. Stripler 24 ve 48. saatlerde gözle ya da otomatize sistemle değerlendirildi ve kuyucuklarda bulanıklığın var ya da yok oluşuna göre pozitif ve negatif olarak tanımlandı. Sonuçlar, numerik biyokodlara dönüştürülerek izolatlar ID 32C Analitik Profil İndeksi kullanılarak tanımlandı<sup>200-212</sup>.

Sistemde pozitif kontrol olarak *Candida guilliermondii* (ATCC6260) kullanılmıştır.

## ATB Fungus 2

Soyutlanan *Candida* türleri ATB Fungus 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ile duyarlılık testine tabi tutuldu. Şekil 3’de test stripi gösterilmiştir.

Test edilen mantar ile hazırlanmış süspansiyondan (kolonilerin %0,85 NaCl ile yoğunluğu 2 Mc Farland olacak şekilde elde edilmiş karışımı) 20 µl kültür vasatına (ATB F2 vasatı) aktarıldı. Homojenize edilen bu vasattan stripin her bir kuyucuğuna 135µl olacak şekilde inoküle edildi. *Candida* türleri için 24 saat ( ± 2 saat) inkübe edildi ve inkübasyondan sonra kuyucuklardaki üreme gözle okundu. *Candida* suşları için kontrol kuyucuklarındaki üreme yeterli değilse stripin okunması güç ya da imkansız olduğundan stripin 24 saat inkübasyondan sonra yeniden okundu. İnkübasyon aerop koşullarda ve 35°C ( ± 2°C)’ ta yapıldı .



Şekil 4'te ID 32C'nin ve ATB Fungus 2'nin yapılması sırasında kullanılan materyaller gösterilmiştir.

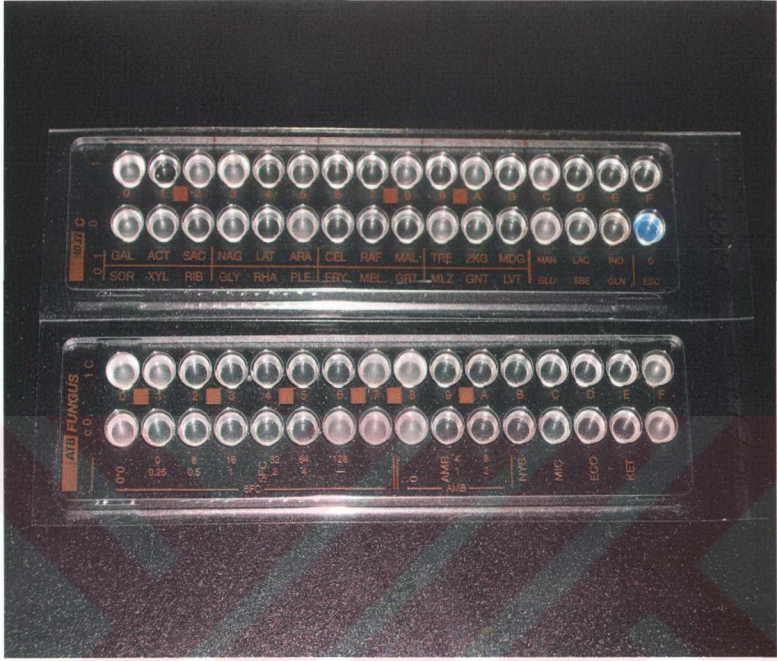


Şekil 4. Kullanılan test materyalleri

MİK belirleme: İnkübasyonun ardından stripler siyah bir yüzey üzerinde göz ile okundu. Her bir antifungal ilaç için en düşük ilaç konsantrasyonundan başlandı ve kontrol kuyucukları ile karşılaştırılarak skorlanan üreme değerleri kaydedildi. Şekil 5'te test kuyucuklarındaki bulanık görünüm izlenmektedir. Üreme dereceleri aşağıdaki tabloda (Tablo 9) verildiği şekilde skorlandı.

Tablo 9. ATB Fungus 2 striplerinde üremenin skorlanması

Tanım	Skor
Üremede azalma olmaması	4
Üremede hafif azalma olması	3
Üremede belirgin azalma	2
Çok az (zayıf) üreme	1
Üreme olmaması	0



Resim 5. ID 32C ve ATB Fungus 2 test kuyucuklarının bazılarında gözle okunur bulanık görünüm

NCCLS kriterlerine göre MİK değerleri AMB için üremenin tamamen inhibe olduğu (skor = 0) en düşük konsantrasyon, FCA, ITR ve 5FC için ise kalıntı üremelerin varlığı nedeniyle 0, 1 ya da 2 skorunun elde edildiği en düşük ilaç konsantrasyonu olarak kabul edildi ve klinik olarak hassas (H), orta derecede hassas (OH) ve dirençli (D) olarak sınıflandırıldı (Tablo 9) <sup>101</sup>. Flukonazole intrinsik direnci olan *Candida krusei* için test sistematik olarak dirençli olarak yorumlandı.

#### 4.2.4. İstatistiksel analiz

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, alta yatan klinik durumları ile tiplendirme ve duyarlılık testlerinin sonuçlarının analizi SPSS ver 12.0 paket program ile yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında student t-test, ki kare testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (ort) ± standart sapma (ss), ortanca, alt değer (AD), üst değer (ÜD), sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Ç.Ü.T.F. Hastanesi'ne 1 Ocak 2004-30 Haziran 2004 tarihleri arasında yatan 14006 hastanın 160'ında (%1,21) *Candida*'ya bağlı hastane enfeksiyonu belirlenmiştir. Hastalardaki erkek oranı %59,4, kadın oranı %40,6 idi.

Kandidemili hastaların yaş ortalaması  $50,6 \pm 19,5$ , (ortanca değeri: 55, alt değer (AD) :15, üst değer (ÜD): 90) iken kandidemi olmayanlarda yaş ortalaması  $57,4 \pm 17,0$  (ortanca değeri 59 AD:19, ÜD:97) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 124'ü (%77,5) yoğun bakımlarda, 36'sı (%22,5) ise servislerde izlenmiştir. Hastalardan 21'inde (%13,1) solid organ malignensisi, 9'unda (%5,6) hematolojik malignensi mevcuttu. Kandidemisi olan hastaların 32'si (%76,2) yoğun bakımlarda izlenmekteydi.

Hastaların genel özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10. Hastaların genel özellikleri**

Özellikler	Hasta sayısı (n:160)	Yüzde (%)
<b>Yaş grubu</b>		
15-34	24	15,0
35-54	46	28,8
55-64	32	20,0
65+ ve üzeri	58	36,3
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	95	59,4
Kadın	65	40,6
<b>Eşlik eden klinik durumlar</b>		
Kardiyovasküler hastalık	68	42,5
Diabetes mellitus	49	30,6
Serebrovasküler hastalık	38	23,8
Solid organ malignitesi	22	13,8
Kronik karaciğer hastalığı	13	8,1
Kronik böbrek hastalığı	11	6,9
Nötropeni	11	6,9
Hematolojik malignite	9	5,6
Kemoterapi	9	5,6
Kronik obstrüktif AC hastalığı	9	5,6
Abdominal cerrahi	29	18,1
Genitoüriner cerrahi	16	10,0
Serebrovasküler cerrahi	15	9,4
Ortopedik cerrahi	15	9,4
Toraks cerrahisi	8	5,0
<b>Hastaya uygulanan işlemler</b>		
Santral venöz kateterizasyon	135	84,4
Üretral kateterizasyon	77	48,1
Mekanik ventilasyon	38	23,8
Hemodiyaliz kateter uygulanması	21	13,1
Arter hattı uygulanması	12	7,5
<b>Diğer risk faktörleri</b>		
Total parenteral beslenme	93	58,1
Kan transfüzyonu	62	38,8
Steroid kullanımı	45	28,1
Hemodiyaliz	23	14,4
Pankreatit	7	4,4

Tablo 11’de hastaların servislere göre dağılımı görülmektedir. Bu tabloda kandidemili hastaların çoğunluğunun (%76,2) yoğun bakımlarda izlendiği dikkati çekmektedir. Yoğun bakımda izlenen hastalar ile servislerde izlenen hastalar arasında *Candida* türlerinin dağılımı açısından fark saptanmamıştır.

**Tablo 11. Servislere göre hasta dağılımı ve kandidemi oranları**

Servis	Kandidemi var	Kandidemi yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Yoğun Bakımlar			
Dahili YB	13 (31,0)	63 (53,4)	76 (47,5)
Reanimasyon	6 (14,3)	8 (6,8)	14 (8,7)
Beyin Cerrahisi YB	3 (7,1)	10 (8,5)	13 (8,1)
Cerrahi YB	4 (9,5)	6 (5,1)	10 (6,3)
Nöroloji YB	6 (14,3)	5 (4,2)	11 (6,8)
Onkoloji	4 (9,5)	1 (0,9)	5 (3,1)
Yanık Ünitesi	1 (2,4)	2 (1,7)	3 (1,9)
Üroloji	0 (0)	7 (5,9)	7 (4,4)
Nefroloji	0 (0)	3 (2,5)	3 (1,9)
Endokrin	0 (0)	3 (2,5)	3 (1,9)
Diğer servisler	5 (11,9)	10 (8,5)	15 (9,4)
<b>Toplam</b>	<b>42 (100,0)</b>	<b>118 (100,0)</b>	<b>160 (100,0)</b>

Çalışmaya alınan 160 hastanın 42’sinde (%26,3) kandidemi, 104’ünde (%65,0) üriner enfeksiyon ve 14’ünde (% 8,7) diğer hastane enfeksiyonları saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12. Hastane enfeksiyonlarının dağılımı**

Enfeksiyon tipi	Sayı (n:160)	Yüzde (%)
Üriner enfeksiyon	104	65,0
Kandidemi	42	26,3
Asit enfeksiyonu	10	6,3
Akciğer enfeksiyonu	2	1,2
Yumuşak doku enfeksiyonu	1	0,6
Menenjit	1	0,6
<b>Toplam</b>	<b>160</b>	<b>100</b>

Kandidemi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik verileri ve genel özellikleri Tablo 13’te özetlenmiştir. Bu olgularda önceden antibiyotik kullanımı (p=0,01), total parenteral beslenme (p=0,02) ve santral venöz kateter varlığı (p=0,01) kandidemi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur.

**Tablo 13. Kandidemili hastaların genel özellikleri**

Karakteristik	Kandidemi var		Kandidemi yok	
	Sayı (n:42)	Yüzde (%)	Sayı (n:118)	Yüzde (%)
Cinsiyet				
Kadın	16	38,1	49	41,5
Erkek	26	61,9	69	58,5
Yaş				
15-64	32	76,2	70	59,3
65 yaş ve üzeri	10	23,8	48	40,7
APACHE II Skor				
15 altı	25	59,5	72	61,0
15 ve üzeri	17	41,5	46	39,0
Risk faktörleri				
Antibiyotik kullanımı #	39	92,9	110	93,2
<b>İki antibiyotik</b>	<b>32</b>	<b>76,2**</b>	<b>63</b>	<b>53,4</b>
Kronik hastalık	32	76,2	93	78,8
<b>Total parenteral beslenme</b>	<b>31</b>	<b>73,8*</b>	<b>62</b>	<b>52,5</b>
<b>Santral venöz kateter</b>	<b>27</b>	<b>64,3**</b>	<b>50</b>	<b>42,4</b>
Kan transfüzyonu	20	47,6	42	35,6
Cerrahi girişim	19	45,2	64	54,2
Steroid kullanımı	15	35,7	30	25,4
Mekanik ventilasyon	13	31,0	25	21,2
Hemodiyaliz	6	14,3	17	14,4
Pankreatit	3	7,1	4	3,4

\* p<0,05 \*\*p=0,01

# En az bir antibiyotik kullanımı

Hastaların büyük çoğunluğu (%93) en az bir olmak üzere antibiyotik tedavisi almaktaydı. Hastaların kullandığı antibiyotik kullanım yoğunluğu tablo 14'te, antibiyotik grupları ise tablo 15'te özetlenmiştir.

**Tablo 14. Hastane kökenli kandidoza olan hastalarda antibiyotik kullanım yoğunluğu**

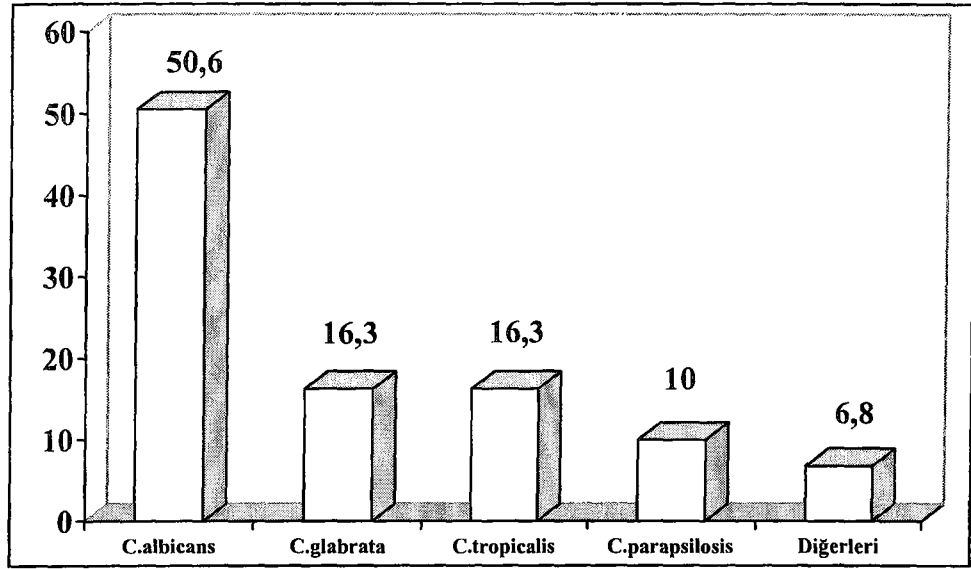
	Antibiyotik kullanmayan	Tek antibiyotik	İkili antibiyotik	Üçlü antibiyotik	Dörtlü antibiyotik
<b>Sayı (n:160)</b>	11	149	95	37	3
<b>Yüzde (%)</b>	6,9	93,1	59,4	23,1	1,9

Tablo 15. Hastaların kullandığı antibiyotik grupları

Antibiyotikler	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Penisilinler	7	4,4
Antipsödomonal penisilinler	25	15,6
Birinci kuşak sefalosporin	5	3,1
İkinci kuşak sefalosporin	2	1,3
Üçüncü kuşak sefalosporin	20	12,5
Sefepim	15	9,3
Meropenem	35	21,9
İmipenem	18	11,3
Aminoglikozit	39	24,4
Kinolon	39	24,4
Glikopeptit	48	30,0
Flukonazol	4	2,5
Metronidazol	16	10,0
Klindamisin	8	5,0
Trimetoprim-sulfametoksazol	3	1,9
Asiklovir	2	1,3

Bu çalışmada en sık soyutlanan *Candida* türü *C.albicans* olup (%50,6), bunu *C.glabrata* (%16,3), *C.tropicalis* (%16,3), *C.parapsilosis* (%10), *C.krusei* (%3,1), *C.lusitaniae* (%1,2) ve birer izolat ile *C.kefyr*, *C.sake* ve *C.pulcherrima* izlemiştir. *Candida* türlerinin dağılımı şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 1).

Hasta özellikleri *Candida* türlerine göre yeniden gözden geçirilmiş ve Tablo 16'da özetlenmiştir. *Candida* türleri arasında üretral kateter dışında risk faktörleri, demografik özellikler ve sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 16). *C.glabrata*'nın üretral kateteri olan bireylerde iki kat daha sık enfeksiyona yol açtığı belirlenmiştir ( $p=0,034$ ).



Şekil 1. Candida türlerinin dağılımı

Tablo 16. Hastane enfeksiyonu etkeni *Candida* türlerine göre hasta özellikleri

Özellikler	<i>Candida</i> türleri (sayı=n)					Toplam
	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.parapsilosis</i>	Diğer türler#	
Erkek	50	13	17	11	4	95
Kadın	31	13	9	5	7	65
15-64 yaş	54	14	16	14	4	102
+65 yaş	27	12	10	2	7	58
APACHE II skoru						
0-15	49	15	18	9	6	97
+15	32	11	8	7	5	63
Kronik hast.	61	21	19	14	10	125
Cerrahi	37	7	15	5	6	70
Santral venöz kateter	37	16	11	7	6	77
Hemodiyaliz	10	6	2	4	1	21
Üretral kateter*	71	24	22	12	6	135
Mekanik ventilasyon	26	3	4	3	2	38
Antibiyotik kullanımı	77	25	26	14	7	149
Total parenteral beslenme	52	14	11	11	5	93
Steroid	19	6	12	6	2	45
Pankreatit	4	1	1	1	0	7
Kan tx	30	7	15	4	6	62
Ölüm 30 <sup>&amp;</sup>	34	12	10	7	5	68
<b>Toplam</b>	<b>81</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>160</b>

#*C.krusei*, *C.lusitanae*, *C.kefyr*, *C.sake* ve *C.pulcherrima*

&*Candida* enfeksiyon olan hastalarda 30 gün içinde meydana gelen ölüm.

\* $p<0,05$

Kandidemisi olan ve olmayan gruplarda tür dağılımı tablo 17’de gösterilmiştir. *C.parapsilosis*’in diğer türlere göre daha yüksek oranda kandan soyutlandığı belirlenmiştir (p= 0,01). Bütün *C.parapsilosis* üremelerinin %68,8’i kan kültürlerinden elde edilmiştir.

**Tablo17. Kandidemili hastalardan soyutlanan türler ve oranları**

Candida türleri	Kandidemi var		Kandidemi yok	
	Sayı (n:42)	Yüzde (%)	Sayı (n:118)	Yüzde (%)
<i>C.albicans</i> (n:81)	18	42,9	63	53,4
<i>C.glabrata</i> (n:26)	3	7,1	23	19,5
<i>C.tropicalis</i> (n:26)	6	14,3**	20	16,9
<i>C.parapsilosis</i> (n:16)	11	26,2	5	4,2
Diğer türler (n:11)	4	9,5	7	5,9

\*\*p= 0,01

Soyutlanan 160 *Candida* suşundan, 134’ünde flusitozin, amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazole duyarlılığına bakılmıştır. Bu suşların 70’i (%52,2) *C.albicans* olup antifungal ajanların MİK değerleri tablo 18, 19 ve 20’de gösterilmiştir.

**Tablo 18.Türlerin flukonazol için MİK değerleri**

Türler	Flukonazol (MİK aralığı = 0.25-128 µg/ml)								
	Hassas						Dirençli		
	0,25	0,5	1	2	4	8	16-32	64	≥128
<i>C.albicans</i>	27	28	8	2	1	1			
<i>C.glabrata</i>	2	2	1	5	8				3
<i>C.tropicalis</i>		10	5	1					
<i>C.parapsilosis</i>	2	3	7	1		1			6
Diğer türler		3		3				4	

**Tablo 19. Türlerin itrakonazol için MİK değerleri**

Türler	İtrakonazol (MİK aralığı = 0.125-4 µg/ml)					
	Hassas	Doza bağlı hassas			Dirençli	
	0,125	0,25	0,5	1	2	≥4
<i>C.albicans</i>	59	3			1	7
<i>C.glabrata</i>	8	2		4	2	1
<i>C.tropicalis</i>	14	1	1		1	6
<i>C.parapsilosis</i>	14					
Diğer türler	7			3		

**Tablo 20. Türlerin flusitozin için MİK değerleri**

Türler	Flusitozin (MİK aralığı = 0.5-64 µg/ml)							
	Hassas				Orta hassas		Dirençli	
	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64
<i>C.albicans</i>	69	1						
<i>C.glabrata</i>	18							
<i>C.tropicalis</i>	21	1						
<i>C.parapsilosis</i>	14							
Diğer türler	4		1		4	1		

*C.parapsilosis*'te hiç bir antifungal ilaca direnç saptanmamıştır (Tablo 21). *C.krusei*'nin flukonazole intrinsik direncine bağlı olarak soyutlanan suşların hepsinde direnç gözlenmiş, flusitozine dirençli sadece bir suş tespit edilmiştir.

Amfoterisin B için MİK değeri ≤1 duyarlı olarak kabul edildiğinde, bu ilaca hiç bir türde direnç saptanmamıştır.

**Tablo 21. Hastane enfeksiyonu etkeni *Candida* türlerine göre ilaç direnci**

Türler (n:134)	Kandidemi	Diğer enfeksiyonlar	Antifungal ilaç	Dirençli izolat sayısı # Toplam (D+OH)
<i>C.albicans</i> n:70	17	53	AMB	0
			5FC	0
			FCA	3 (3+0)
			ITR	11 (8+3)
<i>C.parapsilosis</i> n:14	10	4	AMB	0
			5FC	0
			FCA	0
			ITR	0
<i>C.tropicalis</i> n:22	5	17	AMB	0
			5FC	0
			FCA	6 (6+0)
			ITR	7 (6+1)
<i>C.glabrata</i> n:18	2	16	AMB	0
			5FC	0
			FCA	0
			ITR	7 (4+3)
<i>C.krusei</i> n:4	1	3	AMB	0
			5FC	1 (0+1)
			FCA	4 (4+0)
			ITR	3 (3+0)
Diğer türler n:6	2	4	AMB	0
			5FC	1 (1+0)
			FCA	0
			ITR	0

AMB:Amfoterisin B 5FC:Flusitozin FCA:Flukonazol ITR:İtrakonazol



# Parantez içindeki sayılardan artının önündeki değer direnci, ardındaki değer itrakonazol için doza bağlı duyarlılığı, flusitozin için ise orta derecede direnci göstermektedir.

Hastaların yoğun bakım ve hastanede toplam yatış süresi ile *Candida*'nın üreme zamanı her bir *Candida* türüne ve oluşturduğu klinik tabloya ( kandidemi ve diğer enfeksiyonlar) göre tablo 22 ve tablo 23'te görülmektedir.

**Tablo 22. Hastane kaynaklı *Candida* enfeksiyonlarında hastanede kalış ve üreme süreleri**

Enfeksiyon türü	YBKS	HTKS	ÜS
	ort±ss ortanca (AD –ÜD)	ort±ss ortanca (AD –ÜD)	ort±ss ortanca (AD –ÜD)
Kandidemi n:42	22,9 ± 21,0 17,0 (0-75 )	44,6± 32,6 38,5 (3-134)	28,7± 25,4*** 17,5 (2-107)
Diğer <i>Candida</i> enfeksiyonları n:118	21,9 ± 22,5 16,5 (0-140)	35,8± 29,9 29,5 (4-180)	16,9 ± 14,2 12,50 (2-61)
<i>p</i> değeri	0,7	0,1	0,001
Toplam n:160	22,1± 22,1 16,5 (0-140)	38,1± 30,9 32,0 (3-80)	20,0 ± 18,5 15,0 (2-107)

YBKS:Yoğun bakımda kalış süresi HTKS:Hastanede toplam kalış süresi ÜS:Üreme süresi  
ort: ortalama, ss:standart sapma, AD:alt değer, ÜD:üst değer  
\*\*\**p*<0,001

**Tablo 23. *Candida* türlerine göre hastanede kalış ve üreme süreleri**

<i>Candida</i> türleri	YBKS	HTKS	ÜS
	ort±ss ortanca (AD –ÜD)	ort±ss ortanca (AD –ÜD)	ort±ss ortanca (AD –ÜD)
<i>C.albicans</i> n:81	18,3±21,5 15,0 (0-140)	37,83 ± 34,0 26 ( 3-180)	18,6 ± 18,0 14 (2-107)
<i>C.glabrata</i> n:26	20,7± 17,5 14,00 ( 0-59)	32,2 ± 27,6 28,5 (3-34)	15,6 ± 15,9 8,5 (2-65)
<i>C.parapsilosis</i> n:16	34,9 ± 22,4 37,0 (0-75)	48,1 ± 25,6 44,0 (9-118)	29,4 ± 24,8* 24,5 (2-116)
<i>C.tropicalis</i> n:26	27,3 ± 26,2 20,0 (0-104)	43,1 ± 29,0 37,0 (10-104)	26,2 ± 16,3 25,5 (4-56)
Diğer türler n:11	22,4 ± 19,5 20,0 (0-55)	28,0 ± 21,5 25,0 (5-75)	12,6 ± 15,8 9,0 (3-59)
Toplam n.160	22,1 ± 22,1 16,5 (0-140)	38,1 ± 30,8 32,0 (3-180)	20,0 ± 18,5 15,0 (2-107)

YBKS:Yoğun bakımda kalış süresi HTKS:Hastanede toplam kalış süresi ÜS:Üreme süresi  
ort: ortalama, ss:standart sapma, AD:alt değer, ÜD:üst değer  
\**p*<0,05

Tablo 22’de özetlendiği gibi kandidemisi olan ve olmayan grupta hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Yatış tarihinden sonra ortalama üreme süresi bütün hastalar için 20,0 ( $\pm$ 18,5) gün olup, kandidemili hastalarda bu süre daha geçtir ( $p=0,001$ ). *C.parapsilosis* üreyen hastalarda diğer türlere göre yoğun bakım ünitesinde, hastane toplam yatış süresinde ve üreme süresinde uzama saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,027$ ).

Takip edilen hastaların 76’sı (%47,5) exitus olmuştur. Çalışmada kabul edilen tanıma göre ölümlerin %89’unun (n:68) *Candida* enfeksiyonuna eşlik ettiği belirlendi. Tablo 24’te kandidemi olan ve olmayan gruplar arasında mortalite oranı açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 24. Kandidemi ve diğer kandidal enfeksiyonlarda mortalite oranları**

	Kandidemi		Diğer kandidal enfeksiyonlar		Toplam	
	Sayı (n:42)	Yüzde (%)	Sayı (n:118)	Yüzde (%)	Sayı (n:160)	Yüzde (%)
<b>Mortalite (30 gün içinde)</b>	22	52,4	46	39,0	68	42,5

Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin diğer nedenlere bağlı ölüm risk faktörlerinden bağımsız olarak irdelenebilmesi için hesaplamalar 30 günden sonra kaybedilen hasta sayısı (n:8) çıkarılarak 152 hasta üzerinden yapılmıştır. Mortalite üzerine etkili olabilecek faktörler tablo 25’te karşılaştırılmıştır. Buna göre 65 yaş üzerinde olma, santral venöz kateter, en az iki antibiyotik kullanımı, TPB kullanımı ve steroid kullanımının mortalite üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Antifungal ajanlara karşı direnç varlığı mortalite üzerine etkili bulunmamıştır.

Mortalite ile hastanede yatış süresi ve patojenin üreme süresi arasındaki ilişki ise tablo 26’da özetlenmiştir.

30 gün içinde ölenlerin hastanede toplam kalış süreleri sağ kalanlara oranla anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,001$ ), üreme süresi ise daha kısa idi ( $p=0,001$ )

**Tablo 25. Mortalite üzerine etkili olabilecek faktörlerin karşılaştırılması**

	Otuz gün içinde ölüm				
	Var		Yok		p değeri
	Sayı (n:68)	Yüzde (%)	Sayı (n:84)	Yüzde (%)	
<b>Yaş grubu</b>					
15-64 yaş	37	54,4	60	71,4	
+65 yaş*	31	45,6	24	28,6	0,03
<b>APACHE II skoru</b>					
0-15	36	52,9	55	65,5	
+15	32	47,1	29	34,5	0,1
Kronik hastalığı olan	53	77,9	67	79,8	0,7
Hematolojik malignitesi olan	4	5,9	5	5,9	0,9
Solid organ malignitesi olan	9	13,2	12	14,3	0,8
Cerrahi yapılan	27	39,7	39	46,4	0,5
Santral venöz kateter olan***	46	67,6	25	29,8	0,001
Hemodiyaliz kateteri olan	8	11,7	13	15,5	0,5
Tek antibiyotik kullanımı	65	95,6	76	90,5	0,2
İkili antibiyotik kullanma*	46	67,6	43	51,2	0,04
TPB kullanımı***	50	73,5	38	45,2	0,001
Steroid kullanımı**	24	35,3	16	19,0	0,01
Kan transfüzyonu	26	38,2	34	40,5	0,8
Flukonazol direnci	5	7,3	6	7,1	0,9
İtrakonazol direnci	10	14,7	13	15,5	0,5

\*p&lt;0,05, \*\* p&lt;0,01, \*\*\*p&lt;0,001

**Tablo 26. Mortalite ile hastanede yatış süresi ve patojenin üreme süresi arasındaki ilişki**

Otuz gün içinde ölüm	YBKS	HTKS	ÜS
	ort±ss	ort±ss	ort±ss
<b>Var</b>	20,4 ± 14,1	25,5 ± 15,3	16,9±16,9
<b>Yok</b>	20,5 ± 25,1	45,1± 34,5***	22,1 ± 19,7***
<b>Toplam</b>	20,4 ± 20,8	36,3 ± 30,3	19,81 ± 18,6

YBKS:Yoğun bakımda kalış süresi HTKS:Hastanede toplam kalış süresi ÜS:Üreme süresi  
ort: ortalama, ss:standart sapma, AD:alt değer, ÜD:üst değer

\*\*\*p&lt;0,001

## 5. TARTIŞMA

Son zamanlarda tanı ve tedavilerinin güç olması, hasta ve sağlık personeline zarar vermesi yanında ekonomik yük getiren *Candida* türlerine bağlı hastane enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak bildirilmektedir<sup>5,216</sup>. Ç.Ü.T.F. Hastanesi'nde de son yıllarda *Candida* türleri etken olarak üst sıralara çıkmaya başlamış, 2003 yılında hastane enfeksiyonları etkenleri içinde *Candida* türleri 8. sırada yer almış ve izolatların %5,03'ünü oluşturmuştur. Benzer oran (%5,15) yoğun bakımlardan izole edilen hastane kaynaklı dolaşım enfeksiyon etkenleri için de gözlenmiştir (Hastane Enfeksiyonları Sürveyans verileri, yayınlanmamış bilgi). Bu etkenin yaygın olarak klinik örneklerden soyutlanması antifungal kullanımının yaygınlaşmasını da beraberinde getirmiştir. Bu çalışma *Candida*'ya bağlı hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisinin ortaya konulması, *Candida* türlerinin duyarlılık paternlerinin tanımlanması ve öneminin vurgulanmasına yönelik olarak planlanmış prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bu çalışmada soyutlanan *Candida* türleri içinde *C.albicans* en sık görülen tür olmakla birlikte (%50,6), bu oranın albicans dışı türler lehinde arttığı dikkati çekmektedir. Benzeri sıralama diğer hastaneler için de bildirilmekte, özellikle en sık soyutlanan *C.tropicalis* (%16,3) ve *C.glabrata* (%16,3), flukonazole hızla direnç geliştirebilen ve direnç oranları yıllar içinde artan izolatlar olup ilaç direnci ve tedavi sorunlarını da beraberinde getirmektedir<sup>228,245-247</sup>.

Hastane kökenli *Candida* enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayan risk faktörleri çoğu özel hasta gruplarında yapılan ve de pek çoğu retrospektif olan çalışmalarla ayrıntılı olarak ortaya konmuştur<sup>8,9,46,54,151</sup>. Sistemik *Candida* enfeksiyonları özellikle kanser hastalarını etkilemektedir. Hematolojik malignite, kemik iliği transplantasyonu, santral venöz kateterler ve steroid kullanımı gibi risk faktörleri daha önce tanımlanmıştır<sup>139, 145</sup>. Vaka-kontrol olarak planlanan çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak tanımlanan santral venöz kateter, yoğun bakım ünitesinde yatış, çoklu antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri ile diğer çalışmalarda anılan risk faktörleri, bu çalışmaya alınan hastalarda irdelendi ve hasta özellikleri olarak değerlendirmeye alındı.

*Candida* türleri arasında risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine yapılmış bazı çalışmalara benzer şekilde mortalite oranında da *C.albicans* ve albicans dışı *Candida* türleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark bulunmamıştır. (*C.albicans*'ta %42 , albicans dışı türlerde %43). *C.parapsilosis*'te mortalite oranı %43,8 , *C.tropicalis*'te %38,5, *C.glabrata*'da %46,1 ve diğer türlerde %45,5 olarak belirlenmiştir <sup>248,249</sup>. İki ayrı çalışmada ise *C.albicans* ve albicans dışı türler için mortalite karşılaştırıldığında albicans dışı türler için artmış oranlar elde edilmiştir <sup>155, 215</sup>.

*Candida* enfeksiyonlarının %10-20'sini kandidemiler teşkil etmektedir <sup>249,250,251</sup>. Bu çalışmada kandidemi oranı tüm *Candida* enfeksiyonları içinde %26,2 olup, bu yüksek oranın nedenini hastanemizdeki yaygın ve kontrolsüz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile birlikte hastane enfeksiyonlarını kontrol önlemlerinin yeterince uygulanamamasına bağlanabilir. Yoğunluğu yoğun bakımda izlenen hastaların (%76,2) kan kültürlerinden en sık olarak *C.albicans* (%42,9), ikinci sıklıkta *C.parapsilosis* (%26,2) soyutlanmıştır. *C.parapsilosis*'in albicans dışı diğer türlere göre daha yüksek oranda olduğu ve %68,8'inin kan kültürlerinden soyutlandığı belirlenmiştir (p= 0,01). *C.parapsilosis* literatürde kateter kullanımı ve total parenteral beslenme ile ilişkili ve dolaşım sistemi enfeksiyonlarından sorumlu tutulan tür olarak anılmaktadır <sup>7</sup>. Bu bulgular Türkiye'de yapılmış bazı çalışmalara benzerdir <sup>63-65</sup>. Malignansili ve kemik iliği transplantasyonlu 719 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, pozitif kan kültürleri etkenlere göre incelendiğinde *Candida* türleri 8. sırayı alırken, albicans dışı etkenler, *Candida* türlerinin %79'unu oluşturmuştur; ancak bu epidemiyolojik farklılık, hasta grubunun immüno-supresyon gibi farklı risk faktörleri taşıması ile açıklanabilir <sup>6</sup>. Özellikle kandidemi başta olmak üzere diğer hastane kökenli kandidal enfeksiyonların en sık etkeni *C.albicans* olarak bilinmekle birlikte, bu çalışmada da görüldüğü gibi diğer *Candida* türleri de etken olarak karşımıza çıkmaktadır <sup>215, 246</sup>. Kandidemi önemli bir tıbbi sorundur ve insidansı son üç dekatta artmıştır <sup>9</sup>. Çeşitli çalışmalarda kandidemiye atfedilebilen mortalite %60-80 gibi yüksek olarak rapor edilmiştir <sup>145,181</sup>. Kandidemide yüksek mortalitenin nedenleri hastalığın ağırlığı, komorbiditenin fazlalığı, erken tanı güçlüğü, etkili antifungal ilaçların eksikliği, antifungal ilaçların immüno-suprese ilaçlarla olan etkileşimi ve antifungal profilaksi ile ilgili az sayıda veri oluşu olarak düşünülmektedir. Pittet ve arkadaşlarının hastane kan dolaşımı

enfeksiyonları ile yaptıkları çok değişkenli çalışmada *Candida* türlerinin, hastanın sonlanımını etkileyen tek organizma türü olduğu ortaya konulmuştur <sup>251</sup>. Bizim serimizde *Candida* enfeksiyonu olan hastalarda total mortalite %42,5, kandidemi varlığında %52,4, diğer kandidal enfeksiyonlarda %39 olarak hesaplanmıştır. Bu oran önceki çalışmalara benzerdir. Bir çalışmada mortalite için bağımsız risk faktörleri ileri yaş (65 yaş ve üzeri), yoğun bakımda yatış ve malignite olarak belirlenmiştir <sup>249</sup>. Nguyen ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ileri yaş, kortikosteroid tedavisi, antibiyotik kullanımı, kateter varlığı ve hemodiyalizin mortalite üzerine etkili risk faktörleri olduğu bildirmiştir <sup>236</sup>. *Candida* enfeksiyonlarının özellikle antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda geliştiği ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak gastrointestinal kanalda *Candida* türlerinin arttığı bilinmektedir <sup>7, 24, 40</sup>. Wey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kullanılan antibiyotik sayısı ile hastane kandidemi gelişimi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir <sup>46</sup>. Çalışmamızda kandidemi gelişimi ile iki antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme ve santral venöz kateter varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. *Candida* enfeksiyonlarının gelişiminin önlenmesi hem mortalite oranının, hem de ülkemize maliyetinin azaltılması açısından daha etkin ve daha kolaydır. Bu amaçla, hastanemizde antibiyotik seçimi ve kullanımının akılcı prensiplere dayandırılması, kateter vb. invazif tıbbi cihazların kullanımında endikasyonların doğru konması, risk gruplarının sürveyansı ve el temizliği başta olmak üzere hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının sağlanmasına ilişkin eğitim ve yaptırımlar getirilmesi önerilmektedir <sup>1,40,42,122</sup>.

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde en sık olarak kullanılan antifungal ilaç olan flukonazole ve diğer azollere direnç önemli tedavi sorunları oluşturmaktadır. 1990'ların başından itibaren başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere hastalığın sık görüldüğü ülkelerde HIV ile enfekte hastaların tekrarlayan orofaringeal kandidoz tedavisinde flukonazolün kullanımının artışı ile *Candida* türlerinde azollere azalmış duyarlılık ve direnç gelişimi söz konusu olmuştur <sup>246</sup>. Antibakteriyel ajanların kullanımında olduğu gibi antifungal ajanların kullanımında artış da antifungal ilaç direncine ve özellikle de klinik önemi olan flukonazol ve diğer azollere karşı dirence neden olmaktadır <sup>245,246,252</sup>. Antifungal ilaçların fazla kullanımı doğal dirençli *Candida* türlerinin seçilmesine yol açtığı gibi daha önce duyarlı olan türlerde genetik mutasyon ve/veya dirençli subpoplasyonun seçilmesine bağlı dirence

neden olmaktadır. Optimal tedavinin sağlanması için daha yüksek dozlarda flukonazol kullanılması direnç sorununun daha da artmasına yol açabilir <sup>216</sup>. Azollere intrinsik dirençli veya daha az duyarlı *C.krusei* ve *C.glabrata* gibi türler ile enfeksiyon sıklığında artış yanında azollere duyarlı olarak kabul edilen *C.albicans* ve *C.tropicalis*'te MİK değerlerinin arttığı bildirilmektedir<sup>246,248,252</sup>. Geçmişte hastanemizde rutin tiplendirme ve duyarlılık testlerinin yapılmamış olması nedeniyle *Candida* türlerinin insidansındaki değişiklik ve *C.albicans* ve albicans dışı türler arasında dönüşüm ile ilaç duyarlılıklarındaki değişimle ilgili oranlamalar ve karşılaştırma yapılamamaktadır.

Antifungal ilaçların MİK değerleri *C.albicans* ve albicans dışı *Candida* türlerinde çapraz tablolar ile incelendiğinde flusitozin için değil ancak flukonazol ve itrakonazol için albicans dışı türlerde *C.albicans*'a göre yüksek MİK değerleri belirlenmiştir. Literatürde de albicans dışı türlerde MİK değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir <sup>233</sup>.

Bu çalışmada flukonazole direnç oranı *C.albicans* için %4,3, albicans dışı türler için %15,6 olarak belirlenmiştir. Arıkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *C.albicans*'ta direnç oranı %30 kadar yüksek bulunmuştur, ancak bu çalışmadaki hasta grubunu nötropenik hastalar oluşturmaktaydı ve örneklerin 47'si oral lezyonlardan, 4'ü idrardan ve 2'si kandan izole edilmişti<sup>254</sup>.Yakın zamanda yapılan bir çalışmada *C.albicans*'ın flukonazol direnci %1,2, itrakonazol direnci %0,9 olarak bulunmuştur <sup>228</sup>. Chen ve arkadaşlarının 10 yılı kapsayan retrospektif çalışmasında dolaşım sisteminden soyutlanan *Candida* türlerinde flukonazol direnci %0,7 gibi düşük oranda saptanmıştır. Bu çalışmada direncin düşüklüğü, hastane kökenli enfeksiyona neden olan suşlar içinde *C.glabrata* ve *C.krusei*'nin az oluşu, antifungal ilaçların ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımındaki düzenlemeler ve çalışma yapılan hastanede antifungal ilaçların uygun kullanımını sağlama konusundaki çabalar ile açıklanmıştır <sup>255</sup>. Hasta popülasyonumuzda özellikle dikkati çeken özellikler albicans dışı türlerin fazlalığı ve özellikle yaygın geniş spektrulu ilaç kullanımımızdır ve bu çalışmadaki direnç yüksekliğini açıklar gibi görünmektedir.

Bulgular arasında dikkati çeken bir nokta da itrakonazol direncinin *C.albicans*'ta %11,4, albicans dışı türlerde ise %26,5 gibi yüksek oranda bulunmasıdır. Flukonazole dirençli 13 izolatin 12'sinde (%92,3) itrakonazole çapraz direnç saptanmıştır. Flukonazol ile itrakonazol arasında çapraz direnç sık görülen bir durum değildir

(özellikle *C.glabrata* için) <sup>256</sup>. Bu çapraz dirençten sorumlu mekanizmanın sıklıkla efluks olduğu çalışmalarda gösterilmiştir <sup>252</sup>. Bu gözlem flukonazole dirençli izolatlarda yeni triazollerin (vorikonazol, ravukonazol gibi) etkisi konusundaki endişeleri arttırmaktadır. Yeni ve eski triazoller arasındaki çapraz direncin kanıtları, yapılan *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir <sup>257</sup>.

*C.glabrata* kolaylıkla azol direnci geliştirebilen bir türdür ve yapılan çalışmalarda hastane enfeksiyonlarda görülme sıklığı artmaktadır <sup>228</sup>. Yaptığımız çalışmada hastane enfeksiyonu etkeni olarak *C.glabrata* sıklığı %16,3 oranında saptanmış olup, albikans dışı türler içinde *C.tropicalis* ile birlikte en sık görülen tür olarak belirlenmiştir. Sevindirici olarak, soyutlanan *C.glabrata* türlerinin hiç birinde flukonazole direnç saptanmamıştır. Bu durumun hasta popülasyonumuzda, flukonazol profilaksisine ihtiyaç gösteren hasta grubunun (örneğin HIV ile enfekte hastalar ile transplant hastaları) olmayışından kaynaklandığı düşünülmektedir.

*Candida* türlerinin azol direncindeki farklılıklar her hastanenin kendi verilerini elde etmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bunun dışında tespit ettiğimiz yüksek azol direnci azollerin klinikte uygunsuz kullanımının bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve bu konuya dikkati çekmektedir. Özellikle üriner sistemden soyutlanan *Candida* türlerinde enfeksiyon, kolonizasyon ve kontaminasyon ayırımının uygun yapılmaması nedeniyle sık kullanılan azol direnci, antifungal tedavinin etkinliğini gelişen ve gelişmekte olan direnç nedeniyle tehdit etmektedir.

Bu çalışmada Amfoterisin B *in vitro* olarak en aktif ilaç olarak bulunmuştur. Pek çok çalışmada flukonazol dirençli suşların özellikle de *C.krusei*'nin *in vitro* olarak amfoterisin B' ye dirençli olduğu bildirilmektedir <sup>233, 248, 252</sup>. *C.krusei* ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere hastalarımızın hiçbirinde Amfoterisin B direnci saptanmamıştır. Amfoterisin B ile flukonazol direnç oranı arasındaki bu farkın, antifungal etki mekanizmalarından, kullanım sıklığındaki farktan, ilaca direncin farklı moleküler mekanizmalarının oluşundan kaynaklanması mümkündür <sup>247</sup>. Ancak NCCLS yöntemi kullanılarak elde edilen amfoterisin B MİK değerlerinin aralığı dar olduğundan, klinik olarak amfoterisin B ye dirençli *Candida* izolatlarını belirleme kapasitesi düşüktür ve sonuç olarak amfoterisin B direncinin gerçek prevalansı bilinmemektedir <sup>245,252</sup>. Bu durum çalışmaya alınan hasta grubu içinde az sayıda hematolojik kanser ve kemik iliği



nakli yapılan hasta olması ve yoğun bakımda izlenen hastalarımızda flukonazol profilaksisinin yapılmayışı ile açıklanabilir.

*Candida* izolatlarının %90,3'ü flukonazole hassas olarak belirlenmiştir. Bu durum, toksisitesinin göreceli olarak azlığı, kullanım kolaylığı, maliyeti ve elde edilebilirliği ile birleştirildiğinde, flukonazolün kandidal enfeksiyonların başlangıç tedavisinde en uygun ilaç olduğuna işaret etmektedir. Bu Kantoyiannis ve arkadaşlarının yaptığı meta-analitik bir çalışma ile de gösterilmiştir<sup>258</sup>. Ancak duyarlılık testleri özellikle kritik hastalarda tedavinin uygunluğunun belirlenmesinde ve ilaç dozunun ayarlanmasında önem taşımaktadır. Bazı klinik çalışmalar yüksek doz flukonazolün ( $\geq 12$  mg/kg/gün) duyarlılığı doza bağımlı (OH olarak anılan) *Candida* türlerine karşı, özellikle durumu daha az kritik kanser hastalarında etkili bir seçenek olduğunu desteklemiştir<sup>238</sup>. Ek olarak farmakodinamik çalışmalar da duyarlılığı doza bağımlı *Candida* türlerinin flukonazol ile tedavisinin, doz artışı ile sağlanabileceği görüşünü desteklemiştir<sup>231</sup>.

Potansiyel olarak standardize edilmiş *in vitro* duyarlılık testlerinin en önemli kullanım nedenlerinden biri tedaviye rehberlik etmesidir. Bununla birlikte kandidemili hastaların klinik gidişi ile MİK değerleri arasındaki ilişkinin değişken bulunmasından dolayı hiçbir çalışma antifungal tedaviyi yönlendirmek için rutin duyarlılık testi yaklaşımını onaylamamıştır<sup>246,247</sup>. Hayvan modellerinde ilaca *in vitro* direnç saptanması flukonazol ve amfoterisin B'nin *in vivo* etkinliğinin düşüklüğü ile korelasyon göstermektedir<sup>259</sup>. İnsanlarda özellikle de ciddi immünsüpre bireylerde klinik gidişi etkileyen çok sayıda faktör olması nedeni ile *in vitro* etkinlik ile *in vivo* etkinlik arasındaki net ilişkinin değerlendirilmesinde güçlük çekilmektedir<sup>246</sup>. *In vitro* duyarlılık testleri ile hastalığın seyri ve klinik sonlanımı arasında ilişkiyi irdeleyen diğer bir çalışmadakine benzer şekilde bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır<sup>233</sup>. Ancak, flukonazol ile amfoterisin B'nin MİK değerleri ile hasta sonlanımı arasında ilişkinin ortaya konduğu bazı çalışmalar da vardır<sup>107,260</sup>.

Bu çalışmada bir kan kültüründen soyutlanan *Candida pulcherrima*, 1977 yıllarından önce çok nadir olarak saptanan, bu tarihten sonra sıklığında artış meydana gelen bir türdür. Başta onikomikoz olmak üzere yüzeysel mantar enfeksiyonlarından sorumlu tutulan ve kültürüne gerek görülmeyen etkenin insan materyallerinden soyutlanmasının önemli olmadığını savunan çalışmalar yapılmıştır<sup>261</sup>. Bu etkenin

çalışmamızda kan kültüründen elde edilmesi invazif enfeksiyonlara yol açabildiği ve bu nedenle klinik öneme sahip olabildiği anlamına gelmektedir.

Antifungal duyarlılık testleri bölgesel duyarlılığın ortaya konması, kandidemi ve diğer invazif enfeksiyonlar gibi uzun süre tedavi edilecek hastaların ampirik başlanmış olan tedavisinin takibinde, tedaviye yanıtızlık durumlarında ve tekrarlayan mukozal hastalığı olan bireylerdeki direncin belirlenip alternatif tedavinin seçilmesi için kullanılmaktadır. Özellikle de santral venöz kateter ile ilişkili olmayan persistan veya *breakthrough* (baştan duyarlı olduğu halde tedavi sırasında kullanılan antifungale direnç gelişmesi) kandidemili hastaların ampirik tedavisinin belirlenmesinde kullanımı önem taşımaktadır<sup>236</sup>.

Sonuç olarak NCCLS'in kullanılmakta olan *in vitro* duyarlılık yöntemleri özellikle tedaviye yanıtız bazı hastalar için optimum antifungal tedavi seçeneğini belirlemede yararlı bilgiler vermektedir. Günümüzde antifungal duyarlılık testleri sonuçların eldesinde gecikme, maliyet ve farklı kandidal enfeksiyonlarda tüm ilaçlar için klinik cevap ile MİK arasında iyi tanımlanmış ilişki olmaması gibi kısıtlamalar içermektedir. Şu an için hastaların tüm kandidemi atakları için rutin antifungal duyarlılık testleri bazı yazarlar tarafından önerilmemektedir<sup>233, 245</sup>. Ancak *Candida* türleri olan hastane enfeksiyonlarının artışı ile birlikte hastanemizde belirlediğimiz albikans dışı türlerdeki yükseklik ve beraberinde getirdiği azol direnci, antifungal duyarlılık testlerinin tedavi başarısı ve daha da önemlisi enfeksiyonun kontrolü için önemli olduğu mesajını vermektedir. Çeşitli kısıtlamalara rağmen bu testlerin şu an için klinisyene *Candida*'lar ile enfekte hastaların tedavi kararında yararı olduğu kesindir. Daha geniş, multi-disipliner çalışmalara ve yeni *in vitro* duyarlılık yöntemleri ile ilgili araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Hastane kökenli *Candida* enfeksiyonları hastanemizde bir çok gelişmiş merkeze göre yüksek oranda gözlenmektedir. . 2003 yılı Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi verilerine göre, Ç.Ü.T.F. Hastanesi'nde hastane enfeksiyonlarının %5'i *Candida*'ya bağlı gelişmiştir.
- 2- Hastane kökenli *Candida* enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik sürveyans programları, hastane enfeksiyonu kontrol önlemleri, kateterle ilişkili enfeksiyonların önlenmesine yönelik uygulamaların planlanması ve etkin olarak yürütülmesinin sağlanması gerekmektedir.
- 3- *C.albicans* en sık (%50,6) soyutlanan tür olmakla birlikte, albicans dışı türlerin görülme sıklığı artmıştır. *C.tropicalis* (%16,3) ve *C.glabrata* (%16,3) en sık soyutlanan albicans dışı türler olup, flukonazole hızla direnç geliştirebilme özellikleri ile tedavi sorunlarını da beraberlerinde getirmektedirler.
- 4- Çalışmamızda kandidemi gelişimi ile iki antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme ve santral venöz kateter varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir.
- 5- Flukonazole direnç oranı *C.albicans*'ta %4,3, albicans dışı türlerde %15,6, itrakonazol direnci ise *C.albicans*'ta %11,4, albicans dışı türlerde ise %26,5 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Flukonazole dirençli 13 izolatın 12'sinde (%92,3) itrakonazole çapraz direnç saptanmıştır. Bu durum üretilen yeni azollerin etkinliği konusunda endişe uyandırmaktadır.
- 6- *Candida* izolatlarının %90,3'ü flukonazole hassas olarak belirlenmiştir. Bu durum, toksisitesinin göreceli olarak azlığı, kullanım kolaylığı maliyeti ve elde edilebilirliği ile birleştirildiğinde, Ç.Ü.T.F Hastanesi için flukonazolün kandidal enfeksiyonların başlangıç tedavisinde en uygun ilaç olduğuna işaret etmektedir.
- 7- *Candida* enfeksiyonu olan hastalarda mortalite yüksektir. Mortalite kandidemili hastalarda %52,4, diğer kandidal enfeksiyonlarda %39,0 ve toplam mortalite %42,5 olarak hesaplanmıştır.
- 8- Hastane enfeksiyonu etkeni *Candida* türlerinin tümü amfoterisin B'ye karşı duyarlı bulunmuştur. Bu açıdan, mortalitesi yüksek olan dolaşım enfeksiyonları

için güvenle kullanılabilir, ancak azol duyarlılıklarının da yüksek olması nedeniyle sadece kritik hastalar için ilk tercih olarak seçilmesi makul görülebilir.

9- Antifungal duyarlılık testleri bölgesel duyarlılığın ortaya konması, kandidemi ve diğer invazif enfeksiyonlar gibi uzun süre tedavi edilecek hastaların ampirik başlanmış olan tedavisinin takibinde, tedaviye yanıtızlık durumlarında ve tekrarlayan mukozal hastalığı olan bireylerdeki direncin belirlenip alternatif tedavinin seçilmesi için kullanılmaktadır.

10- Hastanemizdeki antifungal direnç özelliklerinin zaman içindeki değişimi ve direnç gelişme hızının yüksek olmadığı kesinlikle belirleninceye kadar bilimsel öneriler doğrultusunda rutin olarak *Candida* tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- **Mehtar S.** Importance of infection control. In Wenzel R, Edmond M, Pittet D, Devaster J M, Brewer T, Geddes A, Butzler - J P. (eds). *A guide to infectious control in the hospital*. 1998 B.C. Decker inc. Hamilton London ; 1-4.
- 2- **Arechibald L, Phillips L, Monnet D,** et al. Antimicrobial resistance in isolates inpatients and outpatients in the United States increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis*, 1997; 24: 211-215
- 3- **Emori TG, Gaynes RP.** An overview of nosocomial infections including the role of microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*, 1993; 6: 428-442.
- 4- **Wolff M, BrunBuisson C, Lode H,** et al. The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clinical Microbiology and Infection*, 1997; 3(suppl 1): 36-47.
- 5- **Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM,** et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of European Prevalance of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA*, 1995; 274: 639-644.
- 6- **Velasco E, Byington R, Martins CS,** et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspect. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 542-549.
- 7- **Jarwis WR.** Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*, 1995;20:1526-1530.
- 8- **Wenzel RP.** Nosocomial candidiasis: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis*, 1995; 20:1531-1534.
- 9- **Wey SB, Mori M, Pfaller MA,** et al. Hospital acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*, 1988;148:2642-2645.
- 10- **Jarvis WR, Martone WJ.** Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemoter* , 1992; 29(Suppl A); 19-24.
- 11- **Banerjee SN, Emori TG, Culver DH,** et al. Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. *Am J Med*, 1991; 91(Suppl 3B): 86-95.
- 12- **McGowan JE Jr, Weinsteine RA.** The role of the laboratory in control of nosocomial infection. In: Bennett JV and Brashmann PS, eds. *Hospital Infections*, fourth edition. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1998; 143-164.
- 13- **Pfaller MA, Hertwald LA.** The clinical microbiology laboratory and infection control;emerging pathogens, antimicrobial resistance, and new tecnology. *Clin Infect Dis*, 1997; 25: 858-870.
- 14- **McGowan JE Jr, Metchock B.** Infection control epidemiology and clinical laboratory. In:Murray PR, Baron EJ, Phaller MA, Tenover FC, Yolen RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, sixth edition. Washington DC: American Society for Microbiology. 1995:182-189.
- 15- **Dixon DM, Fromtling RA.** Morphology, taxonomy, and classification of the fungi. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*, sixth edition. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995: 699-708.

- 16- **Hoog GS, Bowman B, Graser Y, et al.** Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol*, **1998**; 36 (Suppl 1): 52-56.
- 17- **Mc Ginnis MR, Rinaldi MG.** Selected medically important fungi and some common synonyms and obsolete names. *Clin Infect Dis*, **1995**; 21: 777-8.
- 18- **Tümbay E.** *Candida ve İnfeksiyonları*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 6. İzmir: Bilgehan Basımevi, **1986**.
- 19- **Tümbay E, Seeliger HPR, Anđ Ö.** *Candida and Candidamycolosis*. New York: Plenum Press. **1991**.
- 20- **Tümbay E..** *Candida türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, ed Ustaçelebi Ş, Ankara, **1999**; 1081-1086.
- 21- **Martino P, Girmenia C, Micozzi A, DeBernardis F, Boccanera M, Cassone A.** Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycolosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1994**; 13: 797-804.
- 22- **Fukazawa Y, Kagaya K.** Molecular bases of adhesion of *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol*, **1997**; 35: 87-99.
- 23- **Levy MY, Polackheck I, Barenholz Y, Benita S.** Efficacy evaluation of a novel submicron miconazole emulsion in a murine *cryptococcosis* model. *Pharm Res*, **1995**; 12: 223-230.
- 24- **Agabian N, Odds FC, Poulain D, et al.** Pathogenesis of invasive candidiasis. *J Med Vet Mycol*, **1994**; 32 (Suppl 1): 229-237.
- 25- **Cutler JE.** Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol*, **1991**; 45: 187-218.
- 26- **Nakagawa Y, Ohno N, Murai T.** Suppression by *Candida albicans*  $\beta$ -glukan, of cytokine release from activated human monocytes and from T cells in the presence of monocytes. *J Infect Dis*, **2003**; 187: 710-713.
- 27- **Lo HJ, Kohler JR, DiDomenico B, et al.** Nonfilamentous *C.albicans* mutants are avirulent. *Cell*, **1997**; 90: 939-949.
- 28- **Donlan RM, Costerton JW.** Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, **2002**; 15: 167-193.
- 29- **Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Meiller T.** Fungal biofilm and drug resistance. *Emerg Infect Dis*, **2004**; 10: 14-19.
- 30- **Douglas LJ.** *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol*, **2003**; 11: 30-36.
- 31- **Baillie GS, Douglas LJ.** Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrobiol Chemother*, **2000**; 46:397-403.
- 32- **Adam B, Baillie GS, Douglas LJ.** Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol*, **2002**; 51: 344-349.
- 33- **Donlan RM.** Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*, **2002**; 8: 1-9.
- 34- **Ramage G, Bachamann S, Patterson TF, et al.** Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *L Antimicrob Chemother*, **2002**; 49: 973-980.

- 35- **Ramage G, Vande Walle K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL.** Biofilm formation by *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol*, **2001**; 39: 3234-3240.
- 36- **Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Merz WG, et al.** Coaggregation of *Candida dubliniensis* with *Fusobacterium nucleatum*. *J Clin Microbiol*, **1999**; 37: 1464-1468.
- 37- **Petri MG, König J, Moecke HP, et al.** Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med*, **1997**; 23:317-325.
- 38- **Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R.** *Candida* colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, **1994**; 220:751-758.
- 39- **Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN.** Investigation of the sequence of colonisation and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol*, **1994**; 32: 975-80.
- 40- **Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, et al.** Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonisation of humans. *Antimicrob Agents Chemother*, **1993**; 37: 51-53.
- 41- **Krause W, Matheis H, Wulf K.** Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet*, **1969**; 1: 598-599.
- 42- **Kennedy MJ, Volz PA.** Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonisation and dissemination by *Candida albicans*. *Sabournia*, **1985**; 23: 265-273.
- 43- **Solomkin JS.** Pathogenesis and management of *Candida* infection syndromes in non-neutropenic patients. *New Horiz*, **1993**; 202-213.
- 44- **Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R, Childress CP.** Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. *Circ Shock*, **1993**; 40: 250-257.
- 45- **Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, et al.** Risk factors of candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*, **2001**; 33: 177-186.
- 46- **Wey SB, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP.** Risk factors of hospital-acquired candidemia: A matched case-control study. *Arch Intern Med*, **1989**; 149:2349-2353.
- 47- **Ekenna O, Sherertz RJ, Binkham H.** Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia. *Am J Infect Control*, **1993**; 21: 189-195.
- 48- **Odds FC.** *Candida and Candidosis. A review and bibliography.* Second edition. London: Bailliere-Tindall; **1988**; 236-278.
- 49- **Fowler SL, Rhoton B, Springer SC, et al.** Evidence for person-to-person transmission of *Candida lusitanae* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **1998**; 19: 343-345.
- 50- **D'Antonio D, Violante B, Mazzoni A, et al.** A nosocomial cluster of *Candida inconspicua* infections in patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol*, **1998**; 36: 792-795.
- 51- **Branchini ML, Geiger DC, Fischman O, Pignatari AC.** Molecular typing of *Candida albicans* strains isolated from nosocomial candidemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, **1995**; 37: 483-487.

- 52- **Pertowski CA, Baron RC, Lasker BA, et al.** Nosocomial outbreak of *Candida albicans* sternal wound infections following cardiac surgery traced to a scrub nurse. *J Infect Dis*, **1995**; 172: 817-822.
- 53- **Reagan DR, Phaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP.** Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1995**; 21:191-194.
- 54- **Vasquez JA, Sanchez V, Dmuchowsky C, et al.** Nosocomial acquisition of *Candida albicans* an epidemiologic study. *J Infect Dis*, **1993**; 168:195-201.
- 55- **Phaller MA, Messer SA, Houston A, et al.** National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1998**; 31: 189-196.
- 56- **Reagan DR, Phaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP.** Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol*, **1990**; 28: 2733-2738.
- 57- **Nucci M, Anaissie E.** Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*, **2001**; 33: 1959-67.
- 58- **Pittet D, Monod M, Filthuth I, et al.** Contour-clamped homogenous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med*, **1991**; 91: 256-263.
- 59- **Kaufman CA, Vasquez JA, Sobel JD, et al.** Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, **2000**; 30: 14-18.
- 60- **Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP.** Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med*, **1984**; (suppl 4D): 20-27.
- 61- **Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D.** Fungemia in the immunocompromised host: changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med*, **1981**; 71:363-70.
- 62- **Bodey GP.** Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chronic Dis*, **1966**; 19:667-687.
- 63- **Ener B, Sınırtaş M, Akalın H ve ark.** Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. *İnfeksiyon Derg*, **1998**; 12 (1): 85-88.
- 64- **İnci R, Hilmioğlu S.** Nozokomiyal fungal infeksiyonlara yaklaşım. *Klinik Dergisi*, **2000**; 13: 28-31.
- 65- **Yücesoy M, Yuluğ N.** Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, **2000**; 14: 71-78.
- 66- **Storfer SP, Medoff G, Fraser VJ, et al.** Candiduria: retrospective review in hospitalized patients. *Infect Dis Clin Pract*, **1994**; 14:183-186.
- 67- **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**; 29:926-928.
- 68- **Kaufman CA, Tan JS.** *Torulopsis glabrata* renal infection. *Am J Med*, **1974**; 57:217-224.
- 69- **Frye K, Donovan JM, Drach GW.** *Torulopsis glabrata* urinary infections: a review. *J Urol*, **1988**; 139:1245-1249.



- 70- **Persons DA, Laughlin M, Laughlin M, Tanner D, Perfect J, Gockerman JP, Hathorn JW.** Flukonazole and *Candida krusei* fungemia. *N Engl J Med*, **1991**; 325:1315.
- 71- **Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R.** Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with flukonazole. *N Engl J Med* , **1991**;325:1274-1277.
- 72- **Baker JG, Nadler HL, Forgacs P,** et al. *Candida lusitanae*: a new opportunistic pathogen of the urinary tract. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1984**;2:145-149.
- 73- **Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D** et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with flukonazole and placebo. *Clin Infect Dis*, **2000**; 30:19-24.
- 74- **Adhearn DG.** Identification and ecology of yeasts of medical importance. In:Prier JE, Friedman H,eds. *Opportunistic Pathogens*. Baltimore: University Park Press: **1974**:129-146.
- 75- **Hurley R.** Pathogenicity of the genus *Candida* In: Winner HI. Hurley R. Eds. Symposium on *Candida* Infections. Edinburgh: Churchill Livingstone. **1966**.
- 76- **Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF,** et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg*, **1990**; 212: 496-512.
- 77- **Cole GT, Halawa A, Anaissie EJ.** The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to bedside. *Clin Infect Dis*, **1996**; 22(Suppl 2): 73-88.
- 78- **Kennedy MJ, Volz PA.** Ecology of *Candida albicans* gut colonisation: Inhibition of *Candida* adhesion, colonisation, and dissemination from the gastrointestinal tract by bactericidal antagonism. *Infect Immun*, **1985**; 49: 654-63.
- 79- **Walsh TJ, Merz WG.** Pathologic features in the human alimentary tract associated with the invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol*, **1986**; 85: 498-502.
- 80- **Martino P, Girmenia C, Venditti M,** et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer*, **1989**; 64: 2030-2034.
- 81- **Martino P, Girmenia C, Micozzi A,** et al. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1994**; 13: 797-804.
- 82- **Calderone R, Diamond R, Senet JM,** et al. Host cell- fungal cell interactions. *J Med Vet Mycol*, **1994**; 32(Suppl 1): 151-168.
- 83- **Lyman CA, Walsh TJ.** Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. *Infect Immun* , **1994**; 62:1489-1493.
- 84- **Lehrer RI.** The fungicidal mechanism of human monocytes. I. Evidence for myeloperoxidase-linked and myeloperoxidase-independent candidacidal mechanisms. *J Clin Invest*, **1975**; 55: 338-346.
- 85- **Lehrer RI.** Measurement of candidacidal activity of specific leucocyte types in mixed cell populations. II. Normal and chronic granulomatous disease eosinophils. *Infect Immun*, **1971**; 3: 800-802.
- 86- **Yeaman MR, Soldan SS, G hannoum MA,** et al. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun*, **1996**; 64: 1379-1384.

- 87- **Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, et al.** Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1994**; 38: 1460-1465.
- 88- **Taschdjian CL, Toni EF, Hsu KC, et al.** Immunofluorescence studies of *Candida* in human reticuloendothelial phagocytes: Implications for immunogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis. *Am J Clin Pathol*, **1971**; 56:50-58.
- 89- **Güluy Z, Imir T.** Anti-candidal activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes *in vitro*. *Immunobiology*, **1996**; 195: 220-230.
- 90- **Kirkpatrick CH.** Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol*, **1994**; 31:14-17.
- 91- **Schmid J, Odds FC, Wiselka MJ, et al.** Genetic similarity and maintenance of *Candida albicans* strains from a group of AIDS patients, demonstrated by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol*, **1992**; 30: 935-941.
- 92- **Powderly WG.** Fungal infections in patients infected with HIV. *Mo. Med*, **1990**; 87: 348-350.
- 93- **Domer JE, Garner RE.** Immunomodulation in response to *Candida*. *Immunol Ser*, **1989**; 47: 293-317.
- 94- **Solomkin JS, Mills DM, Giebink GS, et al.** Phagocytosis of *Candida albicans* by human leukocytes: Opsonic requirements. *J Infect Dis*, **1978**; 137: 30-37.
- 95- **Kozel TR.** Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*, **1996**; 9: 34-46.
- 96- **Lefkowitz SS, Gelderman MP, Lefkowitz DL, Moguilevsky N, Bollen A.** Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophages exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis*, **1995**; 173: 1202-1207.
- 97- **Louie A, Balteh AL, Smith RP, et al.** Tumor necrosis factor alpha has a protective role in a murine model of a systemic candidiasis. *Infect Immun*, **1994**; 62: 2761-2772.
- 98- **Damas P, Ledoux D, Nys M, et al.** Cytokine serum level during severe sepsis in humans. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*, **1992**; 142:137-144.
- 99- **Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN.** Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of *in vitro* data with clinical outcome. *J Clin Microbiol*, **1996**; 34: 489-495.
- 100- **White TC, Marr KA, Bowden RA.** Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev*, **1998**; 11: 382-402.
- 101- **Nationale Committee for Clinical and Laboratory Standards.** Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard M27-A. Villanova, PA: NCCLS, **1997**.
- 102- **Casadevall A, Spitzer ED, Webb D, Rinaldi MG.** Susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*, **1993**; 37: 1383-1386.
- 103- **Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ.** Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol*, **1998**; 44: 343-500.
- 104- **Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM.** Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*, **1999**; 12: 40-79.

- 105- **Alexander BD, Perfect JR.** Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implication for therapy and new approaches. *Drugs*, 1997; 54: 657-678.
- 106- **Karyotakis NC, Anaissie EJ, Hachem R, Dignani MC, Samonis G.** Comparison of the efficacy of polyenes and triazoles against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic mice. *J Infect Dis*, 1998; 177: 425-430.
- 107- **Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, et al.** Do *in vitro* susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J Infect Dis*, 1998; 177: 425-430.
- 108- **Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G.** Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med*, 1988; 84: 826-832.
- 109- **Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA.** Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 39: 1-8.
- 110- **Prasad R, DeWergifosse P, Goffeau A, Balzi E.** Molecular cloning and characterization of a novel gene of *Candida albicans*, CDR1, conferring multiple resistance to drugs and antifungals. *Curr Genet*, 1995; 27: 320-29.
- 111- **Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC.** Molecular mechanism of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol*, 1994; 2: 393-400.
- 112- **Muller FM, Kasai M, Francesconi A, et al.** Transmission of an azole-resistant isogenic strain of *Candida albicans* among human immunodeficiency virus-infected family members with orofaryngeal candidiasis. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 3405-3408.
- 113- **Hiemenz JW, Walsh TJ.** Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis*, 1996; 22 (Suppl 2): 133-144.
- 114- **Duswald KH, Penk A, Pittrow L.** High-dose therapy with fluconazole > or = 800 mg day<sup>-1</sup>. *Mycoses*, 1997; 40: 267-77.
- 115- **Polak A.** The past, present and future of antimycotic combination therapy. *Mycoses*, 1999; 42: 1105-1109.
- 116- **Francis P, Walsh TJ.** Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 1003-1018.
- 117- **Lewis RE, Kontoyiannis DP.** Rationale for combination antifungal therapy. *Pharmacotherapy*, 2001; 149-164.
- 118- **Rodriguez-Adrian LJ, Graziutti ML, et al.** The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with cancer: is recovery from neutropenia all that is needed? *Clin Infect Dis*, 1998; 26: 1270-1278.
- 119- **Aşçıoğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al.** Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An internationale consensus. *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 7-14.
- 120- **Maki DG, Weise CE, Sarafin HW.** A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter related infection. *N Engl J Med*, 1977; 296: 1305-1309.
- 121- **Scheretz RJ, Raad II, Belani A, et al.** Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*, 1990; 28: 76-82.

- 122- **Young RC, Bennett JE, Geelhoed GW**, et al. Fungemia with compromised host resistance. A study of 70 cases. *Ann Intern Med*, 1974; 80: 605-612.
- 123- **Bodey GP, Anaissie EJ**. Chronic systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1989; 8: 855-857.
- 124- **Semelka RC, Shoenut JP, Greenberg HM, Bow EJ**. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1992; 2: 341-345.
- 125- **Fishman LS, Griffin JR, Sapico FL**, et al.. Haematogenous *Candida* endophthalmitis-a complication of candidemia. *N Engl J Med*, 1972; 286: 675.
- 126- **Khan EA, Correa AG, Baker CJ**. Suppurative thrombophlebitis in children: A ten year experience. *Pediatr Infect Dis*, 1997; 16: 63-67.
- 127- **Ellis M**. Fungal endocarditis. *J Infect*, 1997; 35: 99-103.
- 128- **Rabinovici R, Szezewyk D, Ovadia P**, et al. *Candida* pericarditis: Clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63: 1200-1204.
- 129- **Hansen BL, Andersen K**. Fungal arthritis. A review. *Scand J Rheumatol*, 1995; 24: 248-250.
- 130- **Lasday SD, Jay RM**. *Candida* osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*, 1994; 33: 173-176.
- 131- **Lipton SA, Hickey VF, Morris JH, Loscalzo J**. Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med*, 1984; 76: 101-108.
- 132- **Sugarman B, Massanari RM**. *Candida* meningitis in patients with CSF shunts. *Arch Neurol*, 1980; 37: 180-181.
- 133- **Braun-Falco O**. Internationale Workshop on Oral and Gastrointestinal Candidosis: From Pathology to Therapy. Introduction. *Mycoses*, 1989; 32 (Suppl 2): 6-8.
- 134- **Young JA, Elias E**. Gastro-oesophageal candidiasis: Diagnosis by brush cytology. *J Clin Pathol*, 1985; 38: 293-296.
- 135- **Lundstrom T, Sobel JD**. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 1602-1607.
- 136- **Schoenbeck J**. Asymptomatic candiduria: prognosis, complications, and other clinical considerations. *Scand J Urol Nephrol*, 1972;6:136-146.
- 137- **Singh CR, Lyttle WF**. Cystitis emphysematosa caused by *Candida tropicalis*. *J Urol*, 1983; 130:1171-1173.
- 138- **Fischer J, Mayhall G, Duma R**, et al. Fungus balls of the urinary tract. *South Med J*, 1972; 72:1281-1284.
- 139- **Abi-Said D, Anaissie E, Uzun Ö, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S**. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis*, 1997; 24: 1122-1128.
- 140- **Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC**. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 1996; 95: 19-28.
- 141- **Richet HM, Andremont A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR**. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 211-215.

- 142- **MacDonald L, Baker C, Chenoweth C.** Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis*, **1998**; 26: 642-645.
- 143- **Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al.** Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*, **2000**; 19: 319-324.
- 144- **Nucci M, Colombo AL.** Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2002**; 21: 209-211.
- 145- **Karabinis A, Hill C, Leclercq B, et al.** Risk factors for candidemia in cancer patients: a case control study. *J Clin Microbiol*, **1988**; 26: 429-432.
- 146- **Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, et al.** *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, **1991**; 8: 177-184.
- 147- **Willey JM, Smith N, Leventhal BG, et al.** Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during induction chemotherapy: a multivariate analysis of risk factors. *J Clin Oncol*, **1990**; 8: 280-86.
- 148- **Bross J, Talbot GH, Maislin G, et al.** Risk factors for candidemia a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med*, **1989**; 87: 614-620.
- 149- **Pelz RK, Hendrix CV, Swoboda RN, et al.** Double-blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, **2001**; 233:542-548.
- 150- **Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST.** Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, **1987**; 6: 190-196.
- 151- **Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al.** Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Clin Infect Dis*, **1991**; 164: 731-740.
- 152- **Botas CM, Kurlat I, Young SM, Sola A.** Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics*, **1995**; 95: 883-887.
- 153- **Klein JJ, Watanakunakorn C.** Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med*, **1975**; 67: 51-58.
- 154- **Harvey RL, Myers JP.** Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. *Arch Intern Med*, **1987**; 147: 2117-2120.
- 155- **Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al.** Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*, **1992**; 15: 414-421.
- 156- **Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, et al.** A nationale point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*, **2002**; 140: 432-438.
- 157- **Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, El-Ebiary M, et al.** Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*, **1998**; 24: 206-216.
- 158- **Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al.** Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol*, **2002**; 40: 1298-1302.

- 159- **Meunier F, Aoun M, Bitar N.** Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 1992; 14: 120-125.
- 160- **Rex JH, Sobel JD.** Prophylactic antifungal therapy in the intensive unit. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 1191-1200.
- 161- **Rex JH, Sobel JD.** Preventing intra-abdominal candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med*, 1999; 27: 1033-1034.
- 162- **DeWaele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F.** Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis*, 2003; 37: 208-213.
- 163- **Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg MH, Saiman L, et al.** Nationale epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variation in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis*, 1999; 29: 253-258.
- 164- **Sobel JD, Rex JH.** Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 187-190.
- 165- **Paphitou NI, Ostrosky-Zeicher L.** Developing criteria for risk-stratified prophylaxis (PRX) of invasive candidiasis (IC) in the ICU (abstract). In: *Program and Abstracts of the fourth second Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; September 27-30, 2002; San Diego, California, USA. American Society of Microbiology.
- 166- **Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D.** Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis*, 1985; 7: 646-655.
- 167- **Garbino J, Lew PD, Romand JA, et al.** Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in SDD-treated patients. *Intensive Care Med*, 2002; 28: 1708-1717.
- 168- **Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, et al.** The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery*, 1980; 88: 524-530.
- 169- **Slotman GJ, Burchard KW.** Ketokonazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg*, 1987; 122: 147-151.
- 170- **Calandra T, Bille J, Schneider R, et al.** Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*, 1989; 2: 1437-1440.
- 171- **Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al.** Risk factors for *Candida* species colonisation of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 29: 1119-1124.
- 172- **Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM.** Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg*, 1994; 60: 107-113.
- 173- **Pappu-Katikaneni LD, Rao KP, Banister E.** Gastrointestinal colonization with yeast species and *Candida* septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses*, 1990; 33: 20-23.
- 174- **Blott SJ, Vandewoude KH, Hoste EA.** Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Ann J Med*, 2002; 113: 480-485.
- 175- **Borzotta AP, Beardsley K.** *Candida* infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. *Arch Surg*, 1999; 134: 657-664.
- 176- **Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al.** Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*, 1999; 27: 1066-1072.

- 177- **Edwards JEJ, Bodey GP, Bowden RA, et al.** Internationale conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis*, 1997; 25: 43-59.
- 178- **Solomkin JS, Flohr AB, Simmons RL.** Indications for the therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg*, 1982; 117: 1272-1273.
- 179- **Ferrari FA, Pagani A, Marconi M, et al.** Inhibition of candidicidal activity of human neutrophil leucocytes by aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 1980; 7: 87-88.
- 180- **Forsgren A, Schmeling D, Quie PG.** Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leucocytes. *J Infect Dis*, 1974; 130: 412-415.
- 181- **Anaissie EJ, Rex JH, Uzun Ö, Vartivarian S.** Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med*, 1998; 104: 238-245.
- 182- **Wright WL, Wenzel RP.** Nosocomial *Candida*. Epidemiology, transmission, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*, 1997; 11: 411-425.
- 183- **Walsh T J, Pizzo PA.** In Bodey GP, ed. *Candidiasis*. Pathogenesis, diagnosis and treatment, second edition. New York: Raven Press; 1993: 109-158.
- 184- **Bernhardt HE, Orlando JC, Benfield JR, et al.** Disseminated candidiasis in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet*, 1972; 134: 819-825.
- 185- **Gaines JD, Remington JS.** Disseminated candidiasis in surgical patients. *Surgery*, 1972; 72: 730-736.
- 186- **Parker JC, Mc Closkey JJ, Knauer KA.** Pathobiologic features of human candidiasis: A common deep mycosis of the brain, heart, and kidney in the altered host. *Am J Clin Pathol*, 1976; 65: 991-1000.
- 187- **Braunstein H, Tomaasulo M.** A quantitative study of the growth of *Candida albicans* in vented and unvented blood-culture bottles. *Am J Clin Pathol*, 1976; 66: 87-90.
- 188- **Roberts GD, Horstmeier C, Hall M, et al.** Recovery of yeast from vented blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 1975; 2: 18-20.
- 189- **Body BA, Pfaller MA, Durrer J, et al.** Comparison of the lysis centrifugation and radiometric blood culture systems for recovery of yeasts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1988; 7: 417-420.
- 190- **Pfaller MA.** Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*, 1992; 120: 65-72.
- 191- **Creger RJ, Weeman KE, Jacobs MR, et al.** Lack of utility of the lysis-centrifugation blood culture method for detection of fungemia in immunocompromised cancer patients. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 290-293.
- 192- **Hopfer RL, Orengo A, Chestnut S, et al.** Radiometric detection of yeast in blood cultures of cancer patients. *J Clin Microbiol*, 1980; 12: 329-331.
- 193- **Ness MJ, Vaughan WP, Woods GL.** *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J Infect Dis*, 1989; 159: 495-501.

- 194- **van Deventer AJ, Goessens WH, van Zeijl JH, Mouton JW, Michel MF, Verbrgh HA.** Kinetics of antimannan antibodies useful in confirming invasive candidiasis in immunocompromised patients. *Microbiol Immunol* , **1996**; 40: 125-131.
- 195- **Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, et al.** Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* , **1996**; 34:1918-1921.
- 196- **Reiss E, Morrison CJ.** Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. *Clin Microbiol Rev*, **1993**; 6: 311-323.
- 197- **Lehtonen L, Anttila VJ, Ruutu T, et al.** Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol*, **1996**; 34: 2175-2179.
- 198- **Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Kervroedan P, et al.** Auxacolor, a new commercial system for yeast identification: evaluation of 182 strains comparatively with ID 32C. *Ann Biol Clin*, **1995**; 53: 221-225.
- 199- **Sheppard DC, deSouza E, Hashmi Z, Robson HG, Reni P.** Evaluation of the Auxacolor system for biochemical identification of medically important yeast. *J Clin Microbiol*, **1998**; 36: 3726-3727.
- 200- **Hantschke D.** Differentiation of yeast-like fungi using the commercial Auxacolor system. *Mycoses*, **1996**; 39: 135-140.
- 201- **Blinkhorn RJ, Adelstein D, Spagnuolo PJ.** Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol* , **1989**; 27: 236-240.
- 202- **Bodey GP.** Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis*, **1992**; 14 (Suppl 1): 161-169.
- 203- **Buesching WJ, Kurek K, Roberts GD.** Evaluation of the modified API 20C system for identification of clinically important yeasts. *J Clin Microbiol* , **1979**; 9: 565-569.
- 204- **Davey KG, Chant PM, Downer GS, et al.** Evaluation of the auxacolor system, a new method of clinical yeast identification. *J Clin Pathol*, **1995**; 48: 807-809.
- 205- **El-Zaatari M, Pasarell L, McGinnis MR, et al.** Evaluation of the updated Vitek yeast identification data base. *J Clin Microbiol* , **1990**; 28: 1938-1941.
- 206- **Fenn JP, Segal H, Barland B, et al.** Comparison of updated Vitek yeast biochemical card and API 20C yeast identification systems. *J Clin Microbiol*, **1994**; 32: 1184-1187.
- 207- **Fricker-Hidalgo H, Vandapel O, Duchesne MA, et al.** Comparison of the new API *Candida* system to the ID 32C system for identification of clinically important yeast species. *J Clin Microbiol* , **1996**; 34: 1846-1848.
- 208- **Land GA, Harrison BA, Hulme KL, Cooper BH, Byrd JC.** Evaluation of the new API 20C strip for yeast identification against a conventional method . *J Clin Microbiol*, **1979**; 10: 357-364.
- 209- **Lin CCS, Fang DYC.** Conventional and rapid methods for yeast identification. *Crit Rev Microbiol*, **1987**; 14: 273-288.
- 210- **Salkin IF, Land GA, Hurd NJ, Goldson PR, McGinnis MR.** Evaluation of YeastIdent and Uni-Yeast-Tek yeast identification systems. *J Clin Microbiol*, **1987**; 25: 624-627.
- 211- **Stein DK, Sugar AM.** Fungal infections in the immunocompromised host. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1989**; 12: 221-228.



- 212- **St-Germain G, Beauchesne D.** Evaluation of the microScan rapid yeast identification panel. *J Clin Microbiol*, 1991; 29: 2296-2299.
- 213- **Ramani R, Gromadzky S, Pincus DH, Salkin IF, Chaturvedi V.** Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3396-3398.
- 214- **Wade JC, Schimpff SC.** Epidemiology and prevention of *Candida* infections. In: Bodey GP and Fainstein V (ed.), *Candidiasis*. Raven Press, New York 1985; 111-133.
- 215- **Nguyen MH, Peacock EJ, Morris AJ, et al.** The changing face of candidemia: emergence of non- *Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med*, 1996; 100: 617-623.
- 216- **Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, et al.** Nationale surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* , 1998; 30: 1-8.
- 217- **Shin JH, Nolte FS, Morrison CJ.** Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 1454-1459.
- 218- **Warren NG, Hazen KC.** *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. In Muray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, and Tenover RH (ed.), *Manual of clinical microbiology*, sixth edition. American Society for Microbiology, Washington, DC 1995; 723-737.
- 219- **Buchaille L, Freydiere AM, Guinet R, Gille Y.** Evaluation of six commercial systems for the identification of medically important yeasts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998; 17: 479-488.
- 220- **Espinel-Ingroff A, Stockman L, Roberts G, et al.** Comparison of RapID Yeast Plus system with API 20C system for identification of common, new, and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 883-886.
- 221- **Heelan JS, Sotomayor E, Coon K, D'Arezzo JB.** Comparison of the Rapid Yeast Plus panel with the API 20C yeast system for identification of clinically significant isolates of *Candida* species. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 1443-1445.
- 222- **Johnson EM, Davey KG, Szekely A, Warnock DW.** Itraconazole susceptibilities of fluconazole susceptible and resistant isolates of five *Candida* species. *J Antimicrobiol Chemother*, 1995; 36: 787-793.
- 223- **Kreger-Van Rij NJW .** *The yeasts*, third edition. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, The Netherlands 1984.
- 224- **Law D, Moore CB, Wardle HM, et al.** High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. *J Antimicrobiol Chemother*, 1994; 34: 659-668.
- 225- **Philpot CM.** The differentiation of *Tricophyton mentagrophytes* from *T. rubrum* by a simple urease test. *Sabouraudia* , 1967; 5: 189—193.
- 226- **Price MF, LeRocco MT, Gentry LO.** Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. *Antimicrobiol Agents Chemother*, 1994; 38: 1422-1424.
- 227- **Willemsen JR.** Importance of *Candida* species other than *C.albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*, 1995; 20: 115-125.

- 228- **Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon MG, et al.** Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*, Apr **2004**; 1519-1527.
- 229- **Nationale Committee for Clinical Laboratory Standards.** Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, second edition. Approved standard M27-A2. Wayne PA: *NCCLS*, **2002**.
- 230- **Subcommittee on Antifungal Testing (AFST) of the ESCMID European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).** Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. **Rodrigues-Tudela JL, Barchiesi F, Bille J, Chrystanthou E, et al: 2002.**
- 231- **Rex JH, Phaller MA, Walsh TJ, et al.** Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol*, **2001**; 44; 11: 643-658.
- 232- **Quindos G, Salesa R, Carrillo-Munoz AJ, et al.** Multicenter evaluation of ATB fungus: a standardized micromethod for yeast susceptibility testing. *Chemother*, **1994**; 40 (4): 245-251.
- 233- **Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, et al.** Candidemia in a tertiary care cancer center; *in vitro* susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine*, **2003**; 82 (5): 309-321.
- 234- **Rex JH, Benneth JE, Sugar AM, et al.** A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med*, **1994**; 331:1325-1330.
- 235- **Phillips P, Shafran S, Garber G, et al.** Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1997**; 16: 1325-1330.
- 236- **Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, et al.** Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med*, **1995**; 155: 2429-2435.
- 237- **Uzun Ö, Anaissie EJ.** Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis*, **1996**;22(Suppl 2): 95-101.
- 238- **Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al.** Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, **2000**; 30: 662-678.
- 239- **Walsh TJ, Rex JH.** All catheter-related candidemia is not the same: Assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis*, **2002**; 34: 600-602.
- 240- **Nucci M, Anaissie E.** Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis*, **2002**; 14: 591-599.
- 241- **Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG, et al.** Endogenous *Candida* endophthalmitis: Management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology*, **1990**; 97: 666-674.
- 242- **Isalaska BJ, Stanbridge TN.** Fluconazole in the treatment of candidal prosthetic valve endocarditis. *Br Med J*, **1988**; 297: 178-179.
- 243- **Czwerwiec FS, Bilsker MS, Kamerman ML, et al.** Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med*, **1993**; 94: 545-546.

- 244- **Reisner BS, Woods GL.** Specimen processing. *In: Manual of Clinical Microbiology* seventh edition. **Murray PR.** ASM Press Washington DC **1999**; chap.5: 64-104.
- 245- **Bille J.** When should *Candida* isolates be tested for susceptibility to azole antifungal agents? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1997**; 16:281-282.
- 246- **Sanghard D, Odds FC.** Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*, **2002**; 2: 73-85.
- 247- **Yang YL, Ho YA, Cheng HH, Ho M, Lo HJ.** Susceptibilities of *Candida* species to amphotericin B and fluconazole resistance in *Candida tropicalis*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **2004**; 25: 60-64.
- 248- **Kremery V, Barnes AJ.** Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*, **2002**; 50: 243-260.
- 249- **Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Daniel Lew, Pichna P, Pittet D.** Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine*, **2002**; 81:425-33.
- 250- **Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP.** Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis*, **2002**; 35: 627-630.
- 251- **Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP.** Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections. A six year validated, population-based model. *Clin Infect Dis*, **1997**; 24: 1008-1078.
- 252- **Kontoyiannis DP, Lewis RE.** Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*, **2002**; 359: 1135-1144.
- 253- **Arıkan S, Gür D, Akova M.** Klinik önem taşıyan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara *in vitro* duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 9 (No.2): **1995**
- 254- **Orhon H, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Sivrel Arısoy A.** İnfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları . *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **1998**; 28: 103-106.
- 255- **Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC.** Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother*, **2003**; 52: 71-77.
- 256- **Wong-Beringer A, Hindler J.** Clinical applicability of antifungal susceptibility testing on non-*Candida albicans* species in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2001**; 39: 25-31.
- 257- **Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ.** *In vitro* activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**; 46: 1723-1727.
- 258- **Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros.** Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: A meta-analysis. *Mycoses*, **2001**; 44: 1325-1354.
- 259- **Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R, et al.** Correlation between *in vitro* and *in vivo* activity of antifungal agents against *Candida* species. *J Infect Dis*, **1994**; 170: 384-389.
- 260- **Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G.** Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med*, **1988**; 84: 826-832.

- 261- **Pospisil L.** The significance of *Candida pulcherrima* findings in human clinical specimens. *Mycoses*, 1989; 32 (11): 581-583.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Behice Kurtaran

Doğum Tarihi ve Yeri : Mardin - 1971

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Toros Mah. 108 Sok. Başman Sitesi A1 Blok 5/9 Adana

Telefon : 0 322 2343640

Faks :

E.mail : behice\_2000@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Mardin Merkez 1 No'lu Sağlık Ocağı  
Mardin İl Sağlık Müdürlüğü Eğitim Şubesi

Dernek Üyelikleri : Klimik Derneği, Viral Hepatit Derneği,  
Hastane İnfeksiyonları Derneği

Yabancı Dil(ler) : İngilizce