

Farelerde *Candida albicans*'a Bağlı Karaciğer ve Dalak Tutulumunda Caspofungin ve Caspofungin ile Meropenem Kombinasyonunun Etkinliğinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi

HISTOLOGICAL EVALUATION OF LIVER AND SPLEEN TO DETERMINE THE EFFICACY OF CASPOFUNGIN AND COMBINATION OF CASPOFUNGIN WITH MEROPENEM IN CANDIDA ALBICANS INFECTED MICE

Dr. Serdar FİLİZ,^a Dr. Hakkı DALÇIK,^a Dr. Pelin C. BIYIKSIZ,^a
Dr. Sema Özcan KEÇELİ,^b Dr. Fatma BUDAK^b

^aHistoloji ve Embriyoloji AD, ^bMikrobiyoloji AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Özet

Amaç: *Candida albicans*, immün sistemi baskılanmış hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, mürin sistemik kandidiyazisinde karaciğer ve dalaktaki histolojik değişiklikleri saptamak ve caspofungin ile caspofungin ve meropenem kombinasyonunun tedavi etkinliğini histolojik olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: BALB/c fareler *C. albicans* (2×10^6 cfu) ile intravenöz olarak enfekte edildi. Enfeksiyondan 24 saat sonra intraperitoneal tedaviye başlandı ve 7 gün devam edildi. Tedavi gruplarını, caspofungin 0.5 mg/kg, 1.25 mg/kg, 5 mg/kg/gün (günde bir keredede) uygulananlar ve caspofungin ile kombine olarak meropenem 20 mg/kg/gün (günde iki keredede) uygulananlar oluşturdu. Sekizinci gün karaciğer ve dalaklar çıkarıldı ve rutin işlemlerden sonra histolojik değişiklikler incelendi.

Bulgular: Karaciğerde *C. albicans*'a bağlı olarak portal alanlardaki damar ve safra kanallarının çevresinde lenfositik infiltrasyonlar gözlemlendi. Caspofungin yüksek doz uygulandığında lenfositik infiltrasyonun azaldığı saptandı. Kombine grupta ise, caspofunginin dozu arttıkça karaciğerdeki hasarın da arttığı gözlemlendi. Dalakta *C. albicans*'a bağlı olarak yaygın liften zengin alanlar (fibrozis), beyaz pulpada düzensizlik ve azalma ile yaygın çok çekirdekli dev hücreler saptandı. Sadece caspofungin uygulanan farelerde histolojik düzelmeye sınırlı iken, kombine tedavi uygulanan grupta caspofunginin dozu arttıkça dev hücreler gözlenmesine rağmen liften zengin alanlar gözlenmedi.

Sonuç: Sistemik kandidiyazise bağlı karaciğer ve dalak tutulumunda caspofunginin yüksek dozu ile meropenem uygulaması dalaktaki akut enfeksiyonun tedavisinde etkili olmakla birlikte karaciğerde belirgin hasara yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Candida albicans*, karaciğer, dalak, caspofungin, meropenem

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:763-769

Abstract

Objective: *Candida albicans* is a major cause of morbidity and mortality in patients with compromised immune function. The aim of this study was to determine the histological changes in the liver and spleen in murine systemic candidiasis and to evaluate histologically the efficacy of caspofungin and the combination of caspofungin plus meropenem in the treatment.

Material and Methods: BALB/c mice were infected intravenously with 2×10^6 cfu of *C. albicans*. At 24 hours postinfection, intraperitoneal therapy was initiated and continued for 7 days. Therapy groups included those given caspofungin 0.5 mg/kg, 1.25 mg/kg, or 5 mg/kg/day (once daily) and meropenem 20 mg/kg/day (twice daily) in combination with caspofungin. On day 8, livers and spleens were removed and after the routine processes, histological changes were examined.

Results: Lymphocytic infiltration around the vessels and cystic channels due to *C. albicans* infection were present at the portal areas of the liver preparations. This infiltration decreased with high dose caspofungin. In the combined treatment group, liver destruction increased parallel to the increasing caspofungin dose. Generalized fibrosis, relative decrease of and irregularity in the white pulp, and large number of giant cells due to *C. albicans* infection were noted in spleen preparations. While histological improvement was restricted in caspofungin groups, fibrosis was lacking despite the presence of giant cells in the combination groups.

Conclusion: In systemic candidiasis, high dose caspofungin and meropenem combination therapy was effective in acute splenitis but caused serious liver destruction.

Key Words: *Candida albicans*, liver, spleen, caspofungin, meropenem

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 24.10.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serdar FİLİZ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD, KOCAELİ
serdarfiliz@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

C*Candida albicans* insanların normal florasında bulunan fırsatçı bir mantar olup, immün sistemi bozuk ya da baskılanmış hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.^{1,2} Sistemik kandidiyazis çoklu

organ sistemlerinin tutulumu ile karakterizedir. En sık tutulan organlar böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer, kalp, kemik ve gözdür.^{3,4} Sistemik kandidiyazise yatkınlaştıran faktörler arasında tümör oluşumu, kemoterapi, kortikosteroid veya geniş etkili antibiyotik tedavisi, uzun süre hastanede kalma, intravenöz katater kullanımı, hiperalimentasyon, nötropeni ve hiperglisemi sayılabilir.³ Hastaların genellikle yüksek ateş, taşikardi ve dispne gibi özel olmayan belirtiler göstermeleri nedeniyle sepsis veya gram (-) bakteri enfeksiyonlarından ayırmaları güç olmaktadır. Bu nedenle, tedaviye geniş etkili antibiyotiklerle başlanmakta, daha sonra yanıt alınamaması nedeniyle tedavi şemasına bir antifungal ilaç eklenmektedir. Kandida enfeksiyonlarının histopatolojik özellikleri oldukça değişkendir: Aynı mikroorganizma, immün sistemi sağlam olanlarda ve olmayanlarda birbirinden farklı patolojik lezyonlara yol açabilir.⁵

Günümüze dek sistemik fungal enfeksiyonlar için 3 tip antifungal ilaç kullanılmaktaydı: Polinler (amfoterisin B); azoller (ketakonazol, flukonazol, vb.) ve flusitosin. Caspofungin yeni geliştirilen ekinokandin grubu bir antifungal ilaç olup, amfoterisin B'den daha az toksikdir, flukonazole dirençli kandida türlerine karşı oldukça etkilidir ve çok iyi bir güvenlik profiline sahiptir.⁶⁻¹⁰ Caspofungin yeni geliştirilmiş bir ilaç olduğu için prognosis açısından diğer ilaçlarla etkileşimi henüz çok net olarak bilinmemektedir.

Meropenem, carbapenem grubundan olup aerop ve anaerop mikroorganizmalara karşı geniş etkili bir antibiyotiktir.¹¹ Antimikrobiyal etkisi imipeneme benzerse de, ondan daha stabil ve post antibiyotik etkisi ondan daha büyüktür.^{12,13} Caspofunginin amfoterisin B ya da flukonazol gibi diğer antifungal ilaçlarla etkileşimi bulunmadığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, meropenem ile birlikte kullanıldığında aralarındaki etkileşimi gösteren bir çalışma literatürde yoktur ve aralarındaki etkileşim bilinmemektedir.¹⁴

Çalışmamızın amacı, farelerde oluşturulan sistemik kandidiyazis modelinde karaciğer ve dalakta caspofunginin etkinliğini, histolojik olarak değerlendirmek ve caspofunginin meropenem ile birlikte kullanıldığındaki etkisi ile karşılaştırma yapmaktır.

Gereç ve Yöntemler

İn Vitro Duyarlılık Testi

Saf caspofungin tozu Merck Sharp&Dohme Araştırma Laboratuvarı'ndan sağlandı. Caspofungin *C. albicans*'a duyarlılığı NCCLS M27A mikrodilüsyon metoduyla ölçüldü.¹⁵ Tüm deneylerde caspofunginin son konsantrasyonu 0.06-64 µg/mL arasında kullanıldı. Caspofunginin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), antifungal içermeyen kontrol kuyucuğuna kıyasla *C. albicans*'ın görülebilir üremesini %100 inhibe eden en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmıştır.

Hayvan Modeli

Çalışmamızda, 6-8 haftalık 25-30 g ağırlığında immün sistemi sağlam ve sağlıklı 45 erkek BALB/c fare kullanıldı. Her bir fare ayrı kafeslerde tutuldu ve istenildiği kadar yem ve su verildi. Kontrol grubu dışında bütün fareler *C. albicans* ile enfekte edildi ve gruplandırıldı: grup 1 (n= 7): *C. albicans* ile enfekte edildi ancak tedavi verilmedi, grup 2 (n= 18): *C. albicans* ile enfekte edildi ve sadece caspofungin verildi, grup 3 (n= 15): *C. albicans* ile enfekte edildi ve caspofungin ile meropenem kombinasyonu uygulandı. Beş fare ise enfekte edilmedi ve tedavi uygulanmayarak kontrol grubunu oluşturdu. Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygun olarak yapıldı ve Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje No:104-2001).

İnokülüm ve Enfeksiyon

Bu çalışmada standart *C. albicans* izolatu (ATCC 90028) kullanıldı. İnfeksiyon modelinde kullanılacak *C. albicans* inokülümü hazırlamak için, *C. albicans* izolatu Sabouraud %2 dekstrose agara (SDA) (Merck, Almanya) ekimi yapıldı ve 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, maya hücreleri 3 kez steril saline solüsyonunda yıkandı. Yıkama sonucu elde edilen bu süspansiyon, saline solüsyonu ile tekrar dilüe edilerek SDA'da 1:10'luk dilüsyonların kantifikasyon tekniği ile belirlenen 10⁷ cfu (koloni oluşturan ünite) *C. albicans*/mililitredeki inokülümün optik dansitesine eşit olacak şekilde ayarlandı ve bu

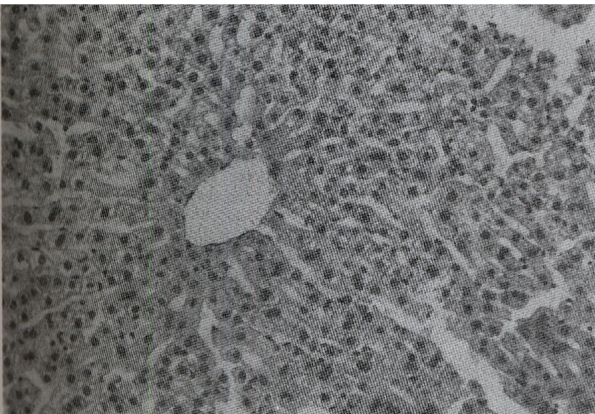
süspansiyonun 0.2 mL'si (2×10^6 cfu) her bir fareye kuyruk veninden intravenöz olarak verildi.¹⁶

Tedavi

Enfeksiyondan 24 saat sonra, 0.2 mL distile suda çözülen dozajlar halinde intraperitoneal tedaviye başlandı ve 7 gün devam edildi. Grup 1'e steril fizyolojik saline verildi; grup 2'ye sadece caspofunginin farklı dozları (0.5 mg/kg, 1.25 mg/kg, 5 mg/kg) günde 1 kez uygulandı; grup 3'e her bir ilaç ayrı enjeksiyonlar halinde olacak şekilde, grup 2'ye uygulanan caspofungin dozlarına ek olarak meropenem (Astra-Zeneca) 20 mg/kg günde 2 kerede verildi.

C. albicans'ın karaciğer ve dalaktaki miktarını belirleme

Dokulardaki *C. albicans* miktarını belirleme çalışmaları için inokülasyondan 8 gün sonra, fareler yüksek doz eter anestezisi ile öldürüldü. Aseptik koşullarda karaciğerler ve dalaklar çıkarılarak tartıldı. Dalak ve karaciğerlerin bir kısımları 2 mL steril saline ile homojenize edildi. Homojenatların 1/10'luk seri dilüsyonları gentamisin (100 µg/mL) içeren SDA'ya ekildi ve 35°C'de inkübe edildi. 30-48 saat sonra *C. albicans* kolonilerinin (cfu) oluşumu açısından incelendi. Karaciğerin ve dalağın homojenize edilmeyen kısımları histolojik inceleme için ayrıldı.



Resim 1a. *C. albicans* ile enfekte edilmemiş ve tedavi verilmemiş kontrol grubu farelerden alınan karaciğer fotoğrafı. Hepatik lobüller ve hepatositler normal görünümündedir. (H&E, Orijinal büyütme x20).

Histolojik İnceleme

Farelerden çıkarılan karaciğer ve dalak doku parçaları rutin metotlar uygulanarak %10'luk formalin ile fiske edilip parafine gömüldü. 5 µm alman kesitler H&E, Mason Trikrom ve Verhoeff ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobu ile (BX50F; Olympus) incelendi.

Bulgular

İn Vitro Duyarlılık

C. albicans'ın caspofungine yüksek oranda duyarlı olduğu görüldü ve MİK değeri ≤ 0.125 µg/mL olarak belirlendi.

Koloni Sayımları

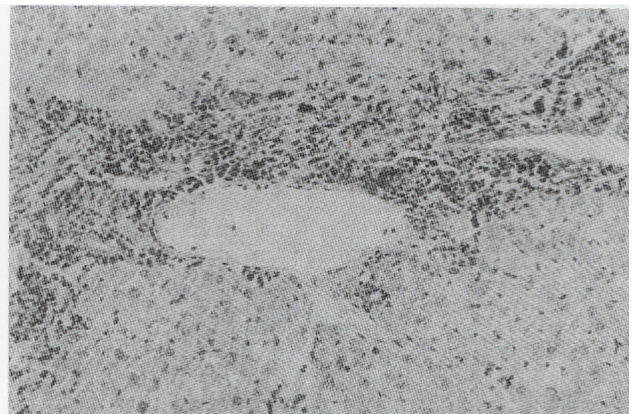
Karaciğer ve dalakta homojenizasyon sonrası yapılan kültürlerde *C. albicans* kolonilerine rastlanmadı. Bu nedenle, koloni sayımı yapılamadı.

Histolojik Bulgular

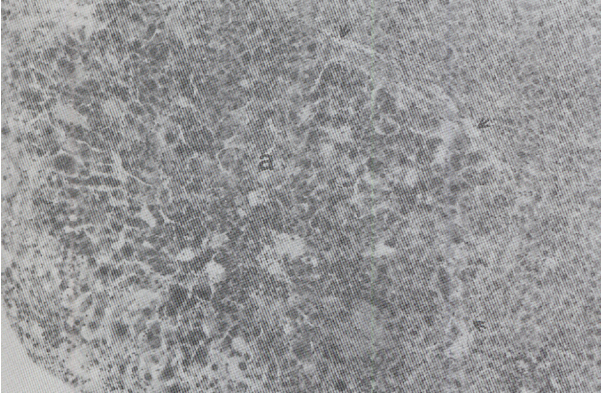
Bütün karaciğer ve dalak kesitlerinin histolojik özellikleri, enfekte edilmemiş ve tedavi verilmemiş kontrol grubu farelerden alınan kesitlerle (karaciğer Resim 1a, dalak Resim 2a) karşılaştırıldı.

Karaciğer Bulguları

C. albicans ile enfekte edilmiş ancak tedavi verilmemiş grupta özellikle portal alanlardaki damar ve safra kanallarının çevresinde lenfosit infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 1b). Bunun dışında karaciğer morfolojisi normaldi. Caspofungin 0.5



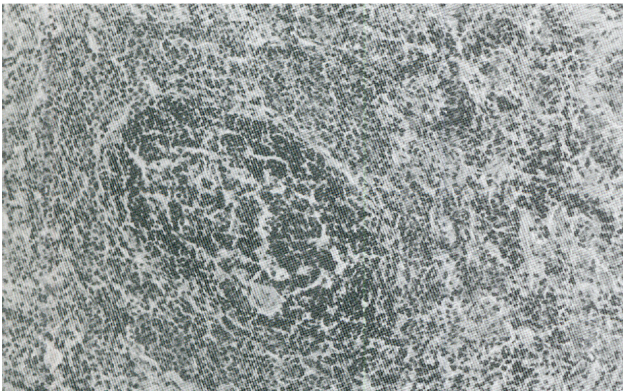
Resim 1b. *C. albicans* ile enfekte edilmiş ancak tedavi verilmemiş grupta özellikle portal alanlardaki damar ve safra kanallarının çevresinde lenfosit infiltrasyonu görülmektedir. (H&E, Orijinal büyütme x20).



Resim 1c. Caspofungin 5 mg/kg ve meropenem kombine uygulanan grupta sınırları belirgin (oklar) bir apse (a) görüntüsü ve apse içerisinde hepatosit dejenerasyonu izlenmektedir. (H&E, Orijinal büyütme x10).

mg/kg tedavi verilenlerde yer yer santral ven çevresinde ve portal alanlarda lenfosit infiltrasyonu gözlenirken, caspofungin 1.25 mg/kg verilenlerde karaciğerin birçok bölgesinde liften zengin alanlar saptandı ve yer yer damarların çevresinde lenfosit infiltrasyonunun devam ettiği görüldü. Caspofungin 5 mg/kg uygulanan grupta, önceki gruplara göre lenfosit infiltrasyonunun azalmış olduğu görüldü ve liften zengin alanlar saptanmadı.

Caspofunginin meropenem ile kombine edildiği gruplarda ise daha farklı sonuçlar elde edildi. Caspofungin 0.5 mg/kg ve meropenem verilen

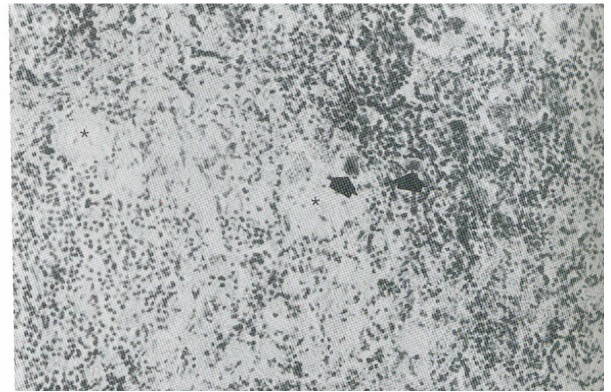


Resim 2a. *C. albicans* ile enfekte edilmemiş ve tedavi verilmemiş kontrol grubu farelerden alınan dalak fotoğrafı. Beyaz ve kırmızı pulpa normal görünümündedir. (H&E, Orijinal büyütme x20).

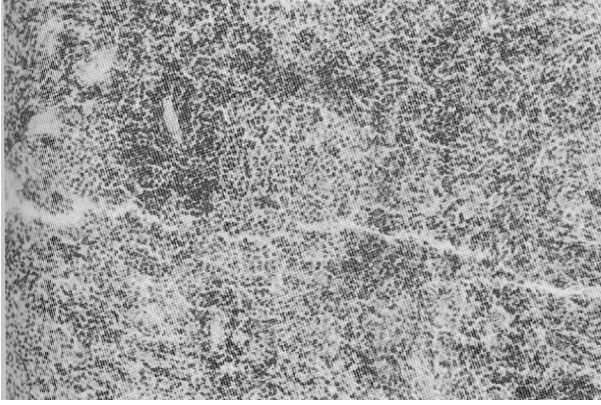
grupta karaciğerde yaygın ve geniş liften zengin alanlar ile birlikte lenfosit infiltrasyonunun varlığı gözlemlendi, ayrıca birçok alanda sinüzoidal dilatasyonlar saptandı. Caspofungin 1.25 mg/kg ve meropenem verilen grupta, oldukça yaygın ve geniş liften zengin alanlarla birlikte yer yer parankimal lenfosit infiltrasyonu ve kapsülle çevrili nodüler oluşum (apse) içinde hepatosit dejenerasyonu saptandı. Caspofungin 5 mg/kg ve meropenem kombine uygulanan grupta ise, portal alanların oldukça genişlemiş olduğu, bu alanlarda lenfosit infiltrasyonunun yaygın olduğu ve yaygın liften zengin alanların devam ettiği görüldü. Apse-lerin varlığı bu grupta da gösterildi (Resim 1c).

Dalak Bulguları

C. albicans ile enfekte edilen ancak tedavi verilmeyen grupta liften zengin alanların yaygın olduğu, beyaz pulpaların yer yer düzensiz şekilli ve sayıca azalmış olduğu görüldü ve yaygın olarak çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı saptandı (Resim 2b). Caspofungin 0.5 mg/kg verilen grupta liften zengin alanlar ve dev hücreler gözlenirken, caspofungin 1.25 mg/kg verilenlerde liften zengin alanlar ve dev hücrelerin çok yaygın olduğu ve beyaz pulpadaki düzensizliğin devam ettiği gözlemlendi. Caspofungin 5 mg/kg verilen grupta ise, önceki gruplara göre nispeten daha az olsa da liften zengin alanların ve dev hücre varlığının devam ettiği saptandı.



Resim 2b. *C. albicans* ile enfekte edilmiş ancak tedavi verilmemiş grupta dalakta liften zengin alanların yaygın olduğu (asteriksler) ve dev hücrelerin varlığı (siyah oklar) görülmektedir. (H&E, Orijinal büyütme x20).



Resim 2c. Caspofungin 5 mg/kg ve meropenem kombine uygulanan grupta liftten zengin alanlar görülmektedir. (H&E, Orijinal büyütme x20).

Caspofungin 0.5 mg/kg ve meropenem uygulanan grupta çok yaygın liftten zengin alanlar ve dev hücreler gözlenirken, caspofungin 1.25 mg/kg ve meropenem verilenlerde dev hücrelerin varlığına rağmen liftten zengin alanların daha az olduğu gözlemlendi. Caspofungin 5 mg/kg ve meropenem uygulananlarda ise liftten zengin alanlar hiç gözlenmedi ancak yer yer dev hücreler saptandı (Resim 2c).

Tartışma

Sistemik kandidiyazis invaziv bir enfeksiyon formu olup mide-bağırsak, solunum ve üreme işleme yolu mukozası dışındaki 2 ya da daha fazla organda tutulum ile karakterizedir. Bu formdaki parankimiçi lezyonlar genellikle kalp, dalak, karaciğer, böbrek, akciğer ve beyindedir.⁴ Yeni bir antifungal ilaç olan caspofunginin birçok kandida tipine karşı mükemmel bir in vitro etkinliği vardır.¹⁷ Caspofunginin *C. albicans*'a karşı in vitro etkinlik test sonuçları MİK değerinin 0.015-0.5 µg/ml arasında olduğunu göstermiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda kullandığımız caspofunginin 0.125 µg/mL olan MİK değeri etkin olarak değerlendirilmiştir.

Konak savunma mekanizmaları üzerine antibiyotiklerin etkisini inceleyen birçok araştırma, antibiyotiklerin farklı yollarla bu mekanizmaları düzenlediğini göstermiştir.^{19,20} Antibiyotikler fagositik hücre fonksiyonlarını direkt etkileyebilirler. Meropenem gibi bazı antibiyotikler fagositler-

de yoğunlaşarak intrasellüler öldürmeyi arttırmaları, bazıları belirgin olarak bakteriyel morfolojiyi, büyüme oranlarını, metabolizmayı ve yapıyı değiştirirler.²¹ Biz de çalışmamızda ilk kez, mantar hücre duvarındaki bir enzim olan 1.3-β-D-glukan sentazı inhibe ederek etkinlik gösteren caspofungin ile fagositleri etkileyen meropenemi kombine ederek, *C. albicans*'ın karaciğer ve dalak üzerindeki etkilerini ne derecede engelleyebildiklerini histolojik olarak araştırdık.²²

Araştırmamızda, *C. albicans*'ın karaciğer ve dalakta koloni sayımlarını karşılaştırmak mümkün olmadı, buna rağmen karaciğerde yaygın olarak lenfosit infiltrasyonuna yol açtığını gözledik (Resim 1b). Lenfosit infiltrasyonu özellikle portal alanlardaki damar ve safra kanallarının çevresinde mevcuttu. Bulgularımıza paralel olarak, kandida türlerine karşı gelişen histopatolojik yanıtın akut inflamatuvar reaksiyon şeklinde olduğu ve nötrofilik apseler ile mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize olduğu gösterilmiştir.^{4,23} Caspofungin 0.5 mg/kg veya 1.25 mg/kg verilen gruplarda lenfosit infiltrasyonunun yaygın olarak devam ettiği gözlenirken, caspofungin 5 mg/kg verilen farelerde, daha düşük verilen dozlara göre karaciğerdeki lenfosit infiltrasyonunun azaldığı ve karaciğer morfolojisinin normale döndüğü gözlenmiştir. Caspofunginin farklı dozları ile meropenemin kombine edilerek verildiği gruplarda ise, yaygın ve geniş liftten zengin alanlar ile yaygın lenfosit infiltrasyonu gözlenirken, sinüzoidal dilatasyonlar (caspofungin 0.5 mg/kg ve meropenem) ve apseler (caspofungin 1.25 mg/kg ve meropenem ile caspofungin 5 mg/kg ve meropenem (Resim 1c)) gözlenmiştir. Sinüzoidal dilatasyonlar enfeksiyona sekonder gelişen konjesyona bağlı olabilirken, apse oluşumu ve liftten zengin alanlar ilaç yan etkisini düşündürmektedir. Caspofunginin esas olarak karaciğerde indirgenliği bilinmektedir. Her ne kadar caspofunginin maksimum tolere edilebilir dozu sıçanlarda 38 mg/kg olsa da, maymunlarda 5-8 mg/kg dozlarında yama tarzında hepatik nekroza yol açtığı gösterilmiştir.²² Caspofunginin 1.25 mg/kg dozunda liftten zengin alanlar gözlenirken caspofungin 5 mg/kg dozunda görülmemesi toksik etkilerin fareler ara-

sında immün sisteme bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Kombine grupta ise, hem düşük hem de yüksek doz caspofungin ile birlikte meropenemin kullanılmasında liften zengin alanların yaygın olarak gözlenmesi meropenemin caspofunginin toksik etkilerini arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Dalakta ise *C. albicans*'ın yaygın liften zengin alanlara yol açtığını gözledik (Resim 2b). Bunun yanı sıra, yaygın olarak çok çekirdekli dev hücreler gözlenirken, beyaz pulpanın düzensiz şekilli ve kontrol kesitlere göre nispeten sayıca azaldığını gözledik. Dev hücreler, çeşitli uyaranlar ile birbirleriyle birleşerek tek sitoplazmalı çok çekirdekli hale gelen ve büyük yabancı ajanlara karşı daha aktif savaşan makrofajlardır. Sadece Caspofunginin farklı dozlarının verildiği farelerde yaygın dev hücrelerin yanı sıra liften zengin alanların da devam ettiği görüldü. Caspofunginin 5 mg/kg dozunda dalakta beyaz pulpalar oldukça aktif görünüyordu. Karaciğerin tersine, kombine grupta caspofunginin dozunun artmasıyla liften zengin alanlarda azalma gözlemlendi. Caspofungin 5 mg/kg ve meropenem verilenlerde yaygın dev hücreler gözlenmesine rağmen liften zengin alanlar hiç saptanmadı (Resim 2c). Her ne kadar kandida türlerine karşı gelişen yanıt mononükleer ve polimorfonükleer infiltrasyon karakterli olsa da, seyrek olarak doku yanıtı granümatöz nitelikte olup dev hücreler içerebilir.⁴ Tedavisiz grupta ve caspofunginin düşük dozlarında görülen beyaz pulpadaki şekil düzensizliği enfeksiyona cevap olarak gelişen hiperplaziyi düşündürmektedir. Klasik histopatolojik bilgilere göre, akut dalak enfeksiyonunda beyaz pulpada germinal merkez oluşumu ile giden hiperplazi görülmesine rağmen pek çok olguda beyaz pulpa belirgin değildir.²⁴ Bizim bulgularımız da bu bilgilere paraleldir. Kombine grupta, caspofunginin dozunun artmasıyla liften zengin alanlarda azalma görülmüştür. Caspofungin 5 mg/kg ve meropenem uygulanan grupta dev hücreler gözlenmesine rağmen liften zengin alanlar gözlenmemiş ve dalak morfolojisinin normal olduğu saptanmıştır. Bu bulgu da, yüksek doz caspofungin ile kombine edilen meropenemin tedavide daha etkin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, sistemik kandidiyazise bağlı karaciğer ve dalak tutulumunda caspofunginin yüksek dozu ile meropenem uygulanması dalaktaki akut enfeksiyonun tedavisinde etkin olmakla birlikte karaciğerde belirgin hasara yol açmıştır. Kandida enfeksiyonlarının daha çok immün sistemi baskılanmış kişilerde görüldüğü ve bu kişilerin muhtemel bakteriyel enfeksiyonlara karşı geniş etkili antibiyotik tedavisi aldıkları göz önünde bulundurulursa, yüksek doz caspofungin ile meropenemin birlikte kullanıldığı hasta gruplarında özel dikkat gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Letterio JJ, Lehrnbecher T, Pollack G, Walsh TJ, Chanock SJ. Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor beta. *Infect Immun* 2001;69:5115-20.
2. Algarra I, Ortega E, Serrano MJ, Alvarez de Cienfuegos G, Gaforio JJ. Suppression of splenic macrophage *Candida albicans* phagocytosis following in vivo depletion of natural killer cells in immunocompetent BALB/c mice and T-cell-deficient nude mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 33:159-63.
3. Rothschild JG. Disseminated candidiasis: recognition, diagnosis, and treatment. *IM* 1987;8:73-85.
4. Pabuççuoğlu HU. Mikozylar. Patogenez ve Patoloji. İzmir: Güven&Nobel Tıp Kitabevi; 2000. p.70-5.
5. Luna NA, Torledo ME. Histologic identification and pathologic patterns of disease caused by *Candida*. In: Bodey GP, ed. *Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 21-42.
6. Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, et al. In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2326-32.
7. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Eng J Med* 2002; 347:2020-9.
8. Nelson PW, Lozano-Chiu M, Rex JH. In vitro growth inhibitory activity of pneumocandins L-733,560 and L-743,872 against putatively amphotericin B- and fluconazole-resistant *Candida* isolates: influence of assay conditions. *J Med Vet Mycol* 1997;35:285-7.
9. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Caspofungin activity against clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida*. *J Clin Microbiol* 2003;41:5729-31.
10. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003;36:1445-57.
11. Neu HC, Novelli A, and Chin NX. In vitro activity and β -lactamase stability of a new carbapenem, SM-7338. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1009-18.
12. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995;50:73-101.

13. Hanberger H, Svensson E, Nilsson LE, Nilsson M. Control-related effective regrowth time and post-antibiotic effect of meropenem on Gram-negative bacteria studied by bioluminescence and viable counts. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:585-92.
14. Graybill JR, Bocanegra R, Najvar LK, Hernandez S, Larsen RA. Addition of caspofungin to fluconazole does not improve outcome in murine candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2373-5.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1995; Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standart M27A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA.
16. Schmidt A. A generalized *Candida albicans* infection model in the rat. In: Zak O, Sande MA, eds. *Handbook of Animal Models of Infection: Experimental Models in Antimicrobial Chemotherapy*. Copyrighted Material. London: Academic Press; 1999. p.649-55.
17. Maschmeyer G, Ruhnke M. Update on antifungal treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections. *Mycoses* 2004;47:263-76.
18. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Activity of MK-0991(L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;32:33-7.
19. Van der Auwera P. The immunomodulating effects of antibiotics. *Curr Opin Infect Dis* 1983;1:363-74.
20. Carlone NA, Cuffini AM, Tullio V, Cavallo G. Interactions of antibiotics with phagocytes in vitro. *J Chemother* 1991;3(Suppl 1):98-104.
21. Herrera-Insua I, Perez P, Martinez P, Gomez-Lus ML, Prieto J. Meropenem-induced alteration of the susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to the bactericidal activity of human polymorphonuclear leucocytes. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:223-8.
22. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142-51.
23. Segal E, Elad D. *Candida* species and blastoschizomyces capitatus. In: Ajella L, Hay RJ, eds. *Microbiology and Microbial Infections*. Medical Mycology. 9th ed. New York: Oxford University Press; 1998. p.423-60.
24. Anderson WA. Kısa Patoloji. Nükhet Tüzümen (Bölüm çevireni) Retikuloendotelial sistem, dalak ve lenf düğümleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1986. p.558-582.