

Tıbbi Gereçlerle İlişkili *Candida* Biyofilm ve Enfeksiyonları

CANDIDA BIOFILM AND INFECTIONS RELATED TO MEDICAL DEVICES: MEDICAL EDUCATION

Dr. Sema KEÇELİ ÖZCAN^a

^aMikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Özet

Son yıllarda vücuda implante olan veya olmayan tıbbi gereçlerin (katater, eklem protezleri, yapay kalp kapakçıkları gibi..) kullanımı giderek artmaktadır. Bu gereçler bakteriyel enfeksiyonlar yanında fungal enfeksiyonlara da yol açmaktadırlar. Bu enfeksiyonlar hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Tıbbi gereçlerin fungal enfeksiyonları çoğunlukla patojenik *Candida* türleri, özellikle *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* ile olmaktadır. Enfeksiyon patogenezinden *Candida*'ların virülans faktörlerinden biri olan tıbbi gereçlerin yüzeyinde biyofilm oluşturması sorumlu tutulmaktadır. *Candida* biyofilm yapısı yüksek oranda biyofilmin olduğu ortamın şartlarına (yüzey yapısı, ortamdaki glukoz miktarı gibi), *Candida* morfogenezine ve *Candida* türüne bağlıdır. Non-albicans *Candida* türleri *C. albicans*'a kıyasla daha az biyofilm oluştururlar. *Candida* biyofilminin antifungal direnç göstermesi enfeksiyonların patogenezini açısından önemli bir özelliktir. Direnç gelişiminin muhtemel mekanizmaları: Ekstrasellüler matris miktarı, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlanması, membran lokalize atılım pompalarının fazla ekspresyonu (MDR1, CDR1 ve CDR2 genleri) ve biyofilmdeki sterol miktarı olarak belirlenmiştir. *Candida* biyofilminin saptandığı ve enfeksiyonlara yol açabildiği başlıca tıbbi gereçler: Santral venöz kataterler, üriner kataterler, eklem protezleri, arteriovenöz fistül veya greftler, periton diyaliz kataterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemaker, kardiyoverter defibrilatörler, ventrikül yardımcı aygıt ve ventriküloperitoneal şanttır. Bu metinde *Candida* biyofilm yapısı, enfeksiyon oluşturma mekanizmaları, biyofilmin antifungal direnci ve direncin mekanizmaları, *Candida* enfeksiyonlarına yol açan başlıca tıbbi gereçler hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyofilm; tıbbi gereçler; *Candida*

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:589-600

Abstract

In the recent years, the use of implanted or non-implanted medical devices (catheters, joint prostheses, valvular prostheses etc..) have been increasing. Such devices cause bacterial infections as well as fungal infections with a high mortality and morbidity. Fungal infections of medical devices occur mostly due to pathogenic *Candida* species, especially *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis*. A virulence factor of *Candida*, biofilm production on the surface of medical devices, plays a major role in the pathogenesis of infection. The structure of *Candida* biofilm is mostly dependent on environmental conditions (surface composition, glucose content etc.), *Candida* morphogenesis and *Candida* species. Non-albicans *Candida* species produce less biofilm than *Candida albicans*. The antifungal resistance of *Candida* biofilm is a major factor for the pathogenesis of infection. The possible mechanisms of antifungal resistance are the amount of extracellular matrix, slow growth rate and shortage of nutrition, overexpression of membrane localized efflux pumps (MDR1, CDR1 ve CDR2 genes) and the amount of sterol in biofilm. Medical devices in which *Candida* biofilm and infections are detected are central venous catheters, urinary catheters, joint prostheses, arteriovenous fistulas and grafts, peritoneal dialysis catheters, valvular prostheses, pacemakers, cardioverter defibrillators, ventricle assistant devices and ventriculoperitoneal shunts. This paper reviews the structure of *Candida* biofilm, the mechanism of infection, the antifungal resistance of biofilm and the mechanisms of resistance and medical devices causing *Candida* infections.

Key Words: Biofilms; equipment and supplies; *Candida*

Son yıllarda modern teknoloji sayesinde daha fazla sayıda ve daha çeşitli kateter, pacemaker, yapay kalp kapakçığı ve eklem protezleri gibi tıbbi gereçlerin kullanımında artış

gözlenmektedir. Bu artış, özellikle vücuda implante edilen gereçlerle ilgili enfeksiyon komplikasyonlarının oluşmasına yol açmıştır. Nozokomiyal enfeksiyonların en azından yarısının tıbbi gereçlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{1,2} Tıbbi gereçlerle ilişkili enfeksiyonlar hayatı tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyonlara veya gerecin fonksiyonel olmaması nedeniyle çıkarılması esnasında doku hasarının meydana gelmesine yol açabilir. Bu enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur ve maliyeti yüksektir.

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Sema KEÇELİ ÖZCAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, KOCAELİ
keceliozcan@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Tıbbi gereçlerin implantasyonundan sonra ilk olay tükrük, mukus, serum veya kan gibi gereci çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküllerin (fibrinojen, fibronektin, kollajen ve laminin vb.) yüzey üzerinde birikerek “conditioning film = hazırlayıcı film” oluşturmalarıdır. Mikroorganizmalar genellikle çıplak gerecin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adezyon geri dönüşümlü gevşek bir tutunma tarzındadır. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Stafilokoklar ve bazı *Candida* türleri slime benzeri yapılar oluşturmaktadır.³ Mikroorganizmalar bu slime tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. *Candida* türlerinin tıbbi gereçlere slime faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hem de vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur.⁴

Biyofilm kaynaklı enfeksiyonlarda etken tek bir bakteri veya bakteri ve mantar türlerinin karışımı olabilir. Son yıllarda bakteriyel biyofilmler ve enfeksiyondaki rolleri geniş olarak araştırılmışken, fungal biyofilmler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır.^{5,6} Bu yazıda *Candida* türlerinin tıbbi gereçler ile ilişkili enfeksiyonlarının patogenezinde biyofilm oluşumunun rolü ve *Candida* biyofilmlerinin antifungal duyarlılıkları gözden geçirilmiştir.

1. *Candida* Enfeksiyonları ve Biyofilmleri

Tıbbi gereçler ile ilişkili enfeksiyonların çoğunda Gram pozitif bakteriler, sıklıkla stafilokoklar, etken olduğu halde, gram negatif bakteriler ve mantarlar ile oluşan enfeksiyonlar daha ciddi seyirlidir.⁷ Fungal enfeksiyonlar çoğunlukla patojenik *Candida* türleri, özellikle *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* ile olmaktadır.⁸ *Candida* türlerinin, günümüzde hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan ana etkenler arasında sıklığı artmakta ve gram-negatif bakterilerden sonra 3. veya 4. sıklıkta izole edilmektedirler.⁹⁻¹² Bu enfeksiyonların mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksektir.¹³

Ayrıca, *Candida* türleri nozokomiyal pnömoniler ve üriner sistem enfeksiyonlarından da sıklıkla izole edilmektedir. Bu enfeksiyonlardan hemen daima damar içi kateteri, idrar kateteri, veya endotrakeal tüp gibi implante gereçler sorumludur ve gerecin yüzeyinde biyofilm saptanabilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Yapay kalp kapakçığı, kardiyak pacemaker ve eklem protezleri (örn: Kalça veya diz) gibi vücuda tamamen implante edilen diğer gereçler de kandidal enfeksiyon gelişimine yatkındır. Bu da genellikle implantın cerrahi olarak yerleştirilmesi sırasında olmaktadır.

Cerrahi olarak implante edilen ve en sık enfekte olan gereç santral venöz kateterler (SVK)'dir. Enfeksiyon bu tür kateterin kullanımının herhangi bir zamanında meydana gelebilir. İnfüzyon sıvısının kendisi veya kateter ağzı kontamine olabileceği gibi organizmalar hastanın derisinden veya sağlık personelinin ellerinden de bulaşabilmektedir. Bazen kateter takılması sırasında kateterin distal ucu kontamine olur; organizmalar kateter iç yüzeyi boyunca ilerleyerek damar içi enfeksiyonuna neden olurlar.¹⁷ Bununla birlikte, eğer gastrointestinal sistemde kolonize olan *Candida* türleri intestinal mukozayı penetre ederek dolaşıma geçerse, dolaşımdaki maya hücreleri endojen olarak kateter ucunda yoğunlaşabilirler.¹⁸ Bu mekanizma intestinal mukozaya ciddi hasarlar veren kemoterapötik tedavi alan kanser hastalarında sık görülmektedir.¹⁸

Implante gereçlerle ilişkili yüzeysel *Candida* enfeksiyonları daha hafif seyirli olmakla birlikte sık görülüp sorun yaratmaktadırlar. Bunlardan belki de en sık görüleni diş protezleri nedeniyle oluşan *Candida* stomatitidir. Akrilik protez yüzeyinde biyofilm oluşur ve mayalara ek olarak çok sayıda bakteri, özellikle *Streptococcus* cinsi bakterileri içerir.¹⁹ Laringektomili hastalara takılan silikon ses protezleri de *Candida* türlerini içeren polimikrobiyal biyofilmler ile kontamine olabilir.

Yapay kalp kapakçığı, SVK, yapay ses protezi ve rahim içi araç ile ilişkili fungal enfeksiyonlardan en sık izole edilen tür, *C. albicans*'tır.²⁰ Bu nedenle, *Candida* biyofilmleri ile yapılan çalışmaların çoğunluğu *C. albicans* biyofilmlerine odaklanmıştır.²¹ *C. albicans*'a göre, *C. parapsilosis*,

Candida glabrata, *Candida kefyr* daha az biyofilm oluşturmaktadırlar.²² Bununla birlikte, *C. parapsilosis*'in etken olduğu fungemilerin çoğunlukla kateter kaynaklı olduğu bilinmektedir.²³

2. *Candida* Biyofilm Yapısı

C. albicans biyofilm oluşumunu incelemek için bazı model sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde organizmaların önce kateter veya protez materyali gibi yüzeylere adezyonu sağlanmış sonra besiyerinde inkübe edilmişlerdir. Bu şekilde oluşturulan *C. albicans* biyofilmleri tipik olarak yüzeye adhere maya formundaki hücrelerin katmanından ve bunun üzerinde geniş bir ekzopolimerik matriks ile çevrili hifal formdaki filamentöz hücre katmanından oluşmaktadır.^{24,11} *C. albicans* biyofilm matriksi izole edilip, içeriği serbest (planktonik) hücreler tarafından oluşturulan ekstrasellüler matriks (ESM) ile karşılaştırılmıştır.¹⁰ Her ikisinin de karbonhidrat, protein, fosfor ve heksosamin içermekte olduğu fakat matriksin daha az karbonhidrat (%41) ve protein (%5) içerdiği saptanmıştır. Ayrıca mannozdan daha fazla glukoz (%16) ve galaktoz içerdiği de saptanmıştır.¹⁰

C. albicans biyofilmlerinin ayırıcı özelliği farklı morfolojik formların bir arada bulunmasıdır. *C. albicans* biyofilm oluşumu 3 safhada gerçekleşmektedir: Erken faz (0-11 saat), ara faz (12-30 saat) ve olgun faz (38-72 saat).¹⁹ Biyofilmdeki karbonhidrat miktarının erken fazdan olgun faza doğru arttığı ve olgun fazda karbonhidrattan zengin bir ESM olduğu saptanmıştır.¹¹ Daha detaylı incelemede, kateter materyalinden hazırlanan intravasküler disklerin yüzeyinde deneysel biyofilm oluşturulmuş ve scanning elektron mikroskopunda maya hücrelerinin adezyonunun 3-6 saat sonrasında germ tüp oluşumu ve 48 saatlik inkübasyon sonrası ise yoğun maya, hif ve yalancı hif açısından oluşan tam olgun biyofilm oluşumu gözlenmiştir.²⁵ Organizmanın aynı besiyerinin sıvı veya agar formunda (glukozlu yeast nitrojen base) üretildiğinde hifal formları oluşturması, morfogenezin plastik polivinilklorid (PVC) yüzeylere temas ile indüklendiğini ve bazal hücre katmanının biyofilm yapışmasında önemli rol oynadığını göstermektedir.^{9,11,26}

Biyofilm oluşumunda rol oynayan faktörlerden biri de *Candida* morfogenezidir. Bir çalışmada, ilginç olarak morfogenetik sinyal yolunda alan Efg1p ve Cph1p transkripsiyon faktörlerini içermeyen ve filamentöz forma geçişte defekti olan *C. albicans* mutantlarının poliüretan kateterlerde daha zayıf kolonize oldukları gösterilmiştir.²⁷ Aynı şekilde, Efg1 geni eksik filamentasyon mutantlarının in vitro plastik yüzeylerde sadece tek katlı gevşek bir maya hücresi tabakası oluşturduğu gösterilmiştir.²⁸ Bu sonuçlar, biyofilm oluşumunda Efg1p sinyal yolunun önemini göstermektedir. Biyofilm oluşumunda morfogenezin rolünü inceleyen başka bir çalışmada, wild-type (sokak suşu) mutantının iki katmanlı biyofilm, hif-negatif mutantın sadece bir bazal tabaka, maya-negatif mutantın kateter diskinden kolayca ayrılabilen sadece dış katmanı oluşturduğu gözlenmiştir.²⁴ Bu sonuçlar, biyofilm oluşumunda ve yapılanmasında dimorfizmin gerekli olabileceğini ve *C. albicans*'ın patojenik potansiyelinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.¹

Yüzeyin kimyasal yapısının biyofilm oluşum hızını etkilemektedir; PVC'ye kıyasla lateks yüzeylerde daha fazla, poliüretan ve % 100 silikonda ise azalmış olarak saptanmıştır.^{1,22} Selüloz filtrelerde oluşan *Candida* biyofilm yapısı kateter disklerinden farklıdır.²⁴ Bu da yüzey temasıyla indüklenen gen ekspresyonunu akla getirmektedir.⁹ Yüzeyin hidrofobitesisi de biyofilm oluşumunu pozitif etkilemektedir.²⁹ Silikon elastomer veya PVC disklerinin hidrofobik yüzeylerinde bifazik yapıda; bazal tabakada maya hücreleri ve bu tabaka üzerinde ESM içerisinde hifal elementlerin sıralandığı, buna rağmen düzensiz veya pürüzlü 'polymethylmethacrylate' yüzeylerde olgun biyofilmin sadece maya hücreleri ve ESM'den oluştuğu gözlenmiştir.¹¹

Ortamdaki artmış glukoz miktarı da biyofilm oluşumunu hızlandırır.^{1,22} Özellikle total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalarda *C. parapsilosis*'e bağlı kateter enfeksiyonlarında artış görülmesi buna örnek olarak verilebilir.³⁰ Hafif akımın olduğu ortamlarda (dolaşım ve üriner sistem gibi)

statik ortamlara kıyasla biyofilm oluşumu daha fazladır.^{1,31} Diğer çevresel faktörlerin (ortamın pH'sı, oksijen miktarı vb. gibi) *C. albicans* biyofilm oluşumuna etkisi detaylı incelenmemiştir. Garcia-Sanchez ve ark. farklı çevresel koşullarda oluşturulan biyofilm popülasyonlarının benzer ve spesifik transkripsiyon profilleri olduğunu göstermişlerdir.³² Bu araştırmacılar, aminoasit biyosentezini kodlayan 2 gen grubu olduğunu ve Gen4p (aminoasit metabolizması regülatörü)'nin normal biyofilm gelişmesi için gerekli olduğunu belirlemişlerdir.

Fungal biyofilmin yapısı *Candida* türüne göre de farklılık gösterebilmektedir. *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. glabrata*'nın PVC disklerinde, *C. albicans*'ın patojenik türlerine göre daha az biyofilm oluşturduğu gözlenmiştir.^{1,22} Başka bir çalışmada, sadece kümeleşmiş blastosporlardan oluşan *C. parapsilosis* biyofilmine kıyasla *C. albicans* biyofilminin daha kompleks bir morfolojide olduğu gösterilmiştir.³³ Suşlar arasında biyofilm oluşumunu inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Aktif enfeksiyonlardan ve kolonize bölgelerden izole edilen invaziv ve non-invaziv *C. albicans* izolatlarının biyofilm oluşumu in vitro koşullarda çok az farklılık göstermiştir.^{22,29,30} Bununla birlikte diğer çalışmalarda, *C. albicans* invaziv izolatlarının daha fazla biyofilm oluşturduğu gösterilmiştir.³³ Ayrıca, 3 farklı bölgeden (oral kavite, vajina, çevre) izole edilen 115 *C. albicans* suşunun klon ve klon soyunda biyofilm oluşumu açısından belirgin farklılık saptanmıştır.²⁹ Bu da *Candida*'nın patojenitesi ile ilişkili olabilecek geniş çapta fenotipik değişkenlik gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Özet olarak, *C. albicans* biyofilmleri bakteriyel biyofilmlere benzemektedir fakat *C. albicans* biyofilm yapısı yüksek oranda biyofilmin olduğu ortamın şartlarına bağlıdır. Yapıdaki bu özellik, oluşan biyofilmlerin implante gerecin ve lokalizasyonunun özelliğine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.¹

3. Biyofilmdeki Antifungal Direnç

Hastalıkların patogenezi açısından baktığımızda biyofilmin en önemli özelliği buradaki orga-

nizmalar tarafından oluşturulan antimikrobiyal dirençtir.¹ PVC disklerindeki *C. albicans* biyofilmlerinin planktonik hücrelerle kıyaslandığında 100 kat veya daha fazla flukanazole, 20-30 kat daha fazla da amfoterisin B'ye dirençli olduğu saptanmıştır.³⁴⁻³⁶ Diğer çalışmalarda selüloz, polystrene, silikon elastomer, poliüretan ve akrilik yüzeylerde oluşan *Candida* biyofilmlerinin antifungal direnç gösterdiği bildirilmiştir.^{11,24,35-37}

Bununla birlikte, son yıllarda, yeni antifungal ajanların bazılarının *Candida* biyofilmine etkili olduğu ileri sürülmektedir. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* biyofilmleri yeni triazolere (vorikonazol ve ravukonazol) direnç gösterdiği halde, amfoterisin lipid formülasyonu ve iki ekinokandin türevinin (casporfungin ve micafungin) antibiyofilm aktivitesi olduğu saptanmıştır.³⁸ Casporfunginin *C. albicans* biyofilmine in vitro etkinliği diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir.^{39,40} Casporfungin bilindiği gibi *Candida* hücre duvar komponenti olan β 1,3 -glukan sentezini inhibe etmektedir. O halde, glukan sentezi biyofilm oluşumunun inhibisyonu için etkili bir hedef gibi görünmektedir.¹

C. albicans prostaglandinlerinin fungal kolonizasyonda önemli rol oynadığının ileri sürülmesi, siklooksijenaz inhibitörlerinin (örn, aspirin) *C. albicans* biyofilm inhibisyonunda etkili olabileceğini düşündürmüştür.⁴¹ Aspirinin 0.1-1 mM konsantrasyonunun *Candida* biyofilmlerinin metabolik aktivitesinin %70 azalmasına neden olduğu saptanmıştır.⁴² Bununla birlikte, biyofilm inhibisyonunda aspirinin rolü hakkında daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

4. Antifungal Direnç Mekanizmaları

Candida biyofilminin antifungal direnç göstermesi enfeksiyonların patogenezi açısından önemli bir özelliktir.¹ Direnç gelişiminin muhtemel mekanizmaları a) ESM, b) yavaş üreme hızı, c) membran lokalize atılım pompalarının fazla ekspresyonu, d) sterol miktarı olarak belirlenmiştir. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir, fakat günümüzde bu mekanizmaların hiçbirinin tek başına sorumlu olmadığı ve direncin kompleks bir mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir.

4.1. ESM'nin rolü

ESM'nin biyofilmdeki organizmalara ilaç penetrasyonunu engelleyebileceği veya ilacı matriks dışına atabileceği düşünülmüştür.¹ ESM'nin antifungal dirençteki rolünü araştırmak amacıyla biyo-filmler statik (az matriks oluşumu) ve hafif sarsıntılı (daha fazla matriks oluşumu) ortamlarda inkübe edilmiş ve duyarlılık profilleri karşılaştırılmıştır. Her iki ortamda duyarlılık açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, ESM miktarının antifungal direnç ile ilgili olmadığını göstermektedir.^{1,10} *C. albicans*'ın filamentöz defektif mutantları tarafından oluşturulan ve ESM'si olmayan biyo-filmin de antifungal direnç gösterdiği saptanmıştır.²⁸ Kuhn ve ark. *C. albicans*'a göre daha az kompleks yapıda bir biyofilm oluşturan *C. parapsilosis* biyo-filmlerin de *C. albicans* kadar dirençli olduklarını göstermişlerdir.^{33,38} Bununla birlikte, başka çalışmalarda akım durumlarında oluşturulan biyo-filmlerin (matriksinin çoğunu kaybetmiş olduğu farzedilir) amfoterisin B'ye intakt biyo-filmlerden %20 daha az dirençli bulunması da ESM'nin ilaç direncinde minimal rolü olabileceğini düşündürmüştür.^{24,43}

4.2. Yavaş Üreme Hızı ve Besin Kısıtlanmasının Rolü

Biyofilmin özellikle bazal tabakasındaki hücrelerinin besin kısıtlanması nedeni ile yavaş üredikleri düşünülmektedir. Üreme hızının yavaş olması beraberinde hücrede, örneğin hücre zarında, bazı fenotipik değişikliklere yol açacak ve bu da duyarlılık derecesini etkileyecektir.¹ Üreme hızının antifungal dirençteki rolünü incelemek için, Baillie ve Douglas biyofilm hücrelerini farklı büyüme hızlarında üretmişler ve tüm üreme hızlarında biyofilm ilişkili hücrelerin amfoterisin B'ye yüksek direnç gösterdikleri saptamışlardır.³⁴ Buna rağmen, aynı üreme hızlarında üretilen planktonik hücreler ise sadece yavaş üreme hızında dirençli bulunmuştur. Bu nedenle, yavaş üreme hızı tek başına antifungal dirençten sorumlu tutulamaz; bununla birlikte, biyofilm içindeki hücrelerin üreme hızının heterojenliği ve bu hücreler içerisinde dirençli popülasyonun düşük üreme hızında olabileceği de muhtemeldir.¹ Chandra ve ark.nın

antifungal direncin biyofilm olgunlaşması ile birlikte arttığını gösteren çalışmasında, direnç gelişiminin artmış metabolik aktiviteye sahip, yani hızlı üreyen hücrelerin bulunduğu olgun biyofilm fazında olduğu gösterilmiştir.¹¹

4.3. Atılım Pompalarının Rolü

Antifungal direnç sadece ESM veya yavaş üreme hızına bağlanamayacağı için, yüzey teması ile indüklenen gen ekspresyonunun antifungal dirence yol açan ek bir mekanizma olarak düşünülmektedir.^{1,10,44} Ayrıca, *C. albicans*'ın yüzeye adezyonu ile yeni proteinlerin sentezlenmesi spesifik yüzey teması ile indüklenen gen ekspresyonunun antifungal dirence neden olduğunu akla getirmektedir.¹⁰ Planktonik hücrelerle kıyaslandığında *C. albicans* biyofilmindeki hücrelerin glukoz miktarının fazla olması, biyofilm oluşumu sırasında karbonhidrat sentezinde rol alan enzimleri kodlayan genlerin regülasyonunu düşündürmektedir.^{10,11} Ayrıca, *C. albicans*'ın konak yüzeyine adezyonunda görevli proteinleri kodlayan "Agglutinin-like sequence (ALS)" familyasına ait genlerin ekspresyon profilleri de araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, yine planktonik hücreler ile karşılaştırıldığında biyofilmdeki ALS gen ekspresyonunun farklı regülasyonu gözlenmiştir.^{10,11}

Antifungal direncin mekanizması, biyofilmdeki hücrelerin ilaç direncini kodlayan genleri fazla eksprese etmesi olabilir. *C. albicans*'ta azol direnci, ilacı hücre dışına pompalayan (atılım pompaları) ve "major facilitator transporter" olarak adlandırılan MDR1 ve "ATP-binding cassette" olarak adlandırılan CDR1 ve CDR2 genlerinin artmış ekspresyonu nedeni ile olmaktadır.⁴⁵ Bu genlerin yüzey temasına bağlı bir ekspresyonu meydana gelebilir, bu artmış ekspresyon da yüksek antifungal direnci kodlayabilir.¹

Biyofilm hücrelerinin yüksek seviyede CDR1 ve CDR2 ve geçici olarak MDR1 genlerini eksprese ettikleri saptanmıştır. Bununla birlikte, bu genlerdeki bir veya iki delesyonu olan mutantlar planktonik olarak üretildiklerinde flukonazole duyarlı, biyofilm gelişmesi sırasında ise dirençli fenotipleri korudukları gösterilmiştir.⁴⁶ Üç atılım

pompasını da kodlayan genlerin delesyonu ($\Delta cdr1/\Delta cdr2/\Delta mdr1$) yapılarak *C. albicans* biyofilminin antifungal dirençteki rolünün incelendiği bir çalışmada, azol duyarlılığının atılım pompa mutant sayısı ve biyofilmin gelişme fazları ile değişkenlik gösterdiği bulunmuştur.⁴⁷ Üçlü mutantın olgun fazında flukonazole yüksek direnç saptanırken, erken fazda azollere duyarlı oldukları saptanmıştır.

4.4. Sterol Miktarının Rolü

C. albicans biyofilminin farklı gelişme fazlarında farklı miktarlarda sterolün saptanması, ilaç direncinin bu farklılıktan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.¹ Bir çalışmada, biyofilmin orta ve olgun fazındaki ergosterol miktarının erken faz *C. albicans* biyofilmine oranla sırasıyla %41 ve %50 oranında azaldığı saptanmıştır.⁴⁷ Bu sonuçlar, *C. albicans* biyofilm oluşumu sırasında sterol miktarının değiştiğini ve bu değişimin faz-spesifik şekilde antifungal dirence yol açabileceğini göstermiştir.

5. Fungal-Bakteriyel Biyofilmler

Candida biyofilmlerinde in vivo şartlarda sıklıkla bakteriler de bulunmaktadır. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda en sık *C. albicans-Staphylococcus epidermidis* biyofilmleri birada görülmektedir.¹ Ayrıca, duyarlılık çalışmaları fungal hücrelerin antibakteriyel ajanların etkisini değiştirebileceğini ve bakterilerin de biyofilmdaki antifungallerin aktivitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Örneğin, biyofilmdaki *C. albicans* varlığı slime-negatif stafilocokların vankomisine direncini arttırmıştır. Buna karşılık, slime üreten stafilocokların varlığında *Candida*'nın flukonazole direnci artmış, fakat slime-negatif mutanttan etkilenme olmamıştır.⁴⁸

Son yıllarda bazı bakterilerle *Candida* biyofilmi arasında antogonistik bir etki olduğu da tartışılmaktadır. Örneğin, *Streptococcus thermophilus Candida* türlerinin silikon plastiğe adezyonunu engellemektedir.⁴⁹ Benzer şekilde, *Pseudomonas aeruginosa*'nın *C. albicans* hifleri üzerinde biyofilm oluşturduğunda, hifleri ve fungal hücreleri öldürdüğü saptanmıştır.⁵⁰ Bu öldürme mekanizması virülen *P. aeruginosa*'nın fungal üremeyi antagonize etmesini ve konakta kendi

üremesini arttırmasına yol açacaktır. Bakteri ve fungus arasındaki bu ilişkiler *Candida* biyofilm oluşumunu antagonize ettiğinden, diğer organizmaların da *Candida* biyofilmini kontrol edebilmesi mümkündür.¹

6. *Candida* Biyofilminin Saptandığı Başlıca Tıbbi Gereçler

6.1. SVK

SVK'lar özellikle yoğun bakım altındakiler olmak üzere, hastaların gerek tedavisinde ve gerekse takibinde (ilaç, sıvı, kan ve kan ürünleri, hemodinamik izleme vb.) oldukça sık kullanılmaktadır. SVK'lar nozokomiyal damar içi enfeksiyonlarının en sık nedenidir ve günümüzde nozokomiyal enfeksiyonlar arasında damar içi enfeksiyonları %14'lük sıklık ile 3. sırada yer almaktadır.^{51,52} Değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda SVK ile ilgili enfeksiyonların hızı ortama %3-7 arasında değişmektedir. Kateter enfeksiyonları mortalite ve morbidite oranı hızını önemli oranda (%10-35) arttırmaktadırlar.^{52,53} Genel olarak SVK ile ilgili enfeksiyonların gelişmesi kateter tipine, hastanın yattığı servise, uygulama yerine ve kateterin kalış süresine bağlıdır.

Kateter enfeksiyonu olasılığını arttıran konağa ve katetere ait çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır: nötropeni süresinin 8 günden uzun sürmesi, hematolojik maliniteler, TPN kullanımı, kateterin sık manüplasyonu, yanlış takılışı veya yerleşimi, yüksek Apache II skoru.⁵⁴ Kandidemi sıklıkla malignitesi olan immünsüprese hastalarda, gastrointestinal hastalıklarda, yanıklarda oluşur. Katetere bağımsız risk faktörleri ise; kan dışında bir bölgeden *Candida*'nın izolasyonu, hemodiyaliz, daha önceden Hickman kateterinin bulunması ve daha önceden antibiyotik kullanımının olmasıdır.⁵⁵ Bir çalışmada altta yatan hastalıktan ziyade nötrofil sayısının önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.⁵⁶ Kateterle ilgili şu durumlarda enfeksiyondan şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmaktadır:

1- Kan kültüründen *C. parapsilosis* üremesi, pozitif kantitatif kültür sonucu veya SVK'dan alınan kan kültürünün periferik venöz kandan alınan kan kültürü sonucundan önce pozitifliği,

2- Kateter yolu ile hiperalimentasyon varlığı,

3- *Candida* enfeksiyonunun diğer potansiyel kaynaklarının bulunmaması,

4- Antifungal tedaviye rağmen kandideminin devam etmesi.¹

SVK ilişkili enfeksiyon tanısı zordur çünkü fungal ve bakteriyel enfeksiyon klinik bulgusu tek başına kateter enfeksiyonu tanısı konulmasında yeterli değildir. Kateter çıkış yerindeki inflamasyon bulguları kuvvetle lokal kateter enfeksiyonunu düşündürmekle birlikte, kateterin kendisi mekanik ya da kimyasal olarak bu tip değişikliklere yol açabilir.¹⁴ Kateter giriş yerinde inflamasyon bulgularının yokluğu ise katetere bağlı damar içi enfeksiyonlarını dışlamamaktadır.⁵⁷ Bu nedenle, katetere bağlı damar içi enfeksiyon tanısı koymak için laboratuvar tanısına gereksinim duyulmaktadır. Semikantitatif (plakta döndürme-roll plate) yöntemi en sık kullanılmakla birlikte, %20 daha duyarlı olan kantitatif yöntem (vorteks, sonikasyon) de kullanılmaktadır.^{58,59}

Kateter kaynaklı kandidemilerin %63'ü *C. albicans* nedeniyle olmakta, bunu *C. glabrata* veya *C. tropicalis* izlemektedir.⁶⁰ Son yıllarda non-albicans türleri sıklıkla izole edilmektedir, örneğin 427 hastada yapılan çalışmada, kandidemilerin %48'ine non-albicans türlerin neden olduğu saptanmıştır.⁶¹ Bu gerçek, non-albicans türlerin *C. albicans*'a göre daha fazla mortalite ve komplikasyonlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Bunun nedeninin özellikle maligniteli hastalarda uygulanan antifungal profilaksi olduğu ileri sürülmüştür.^{60,61}

SVK ilişkili enfeksiyonların önlenmesinin antibiyotik kilitleme (lock) yöntemi ile olabileceği gösterilmişse de, bu yaklaşım SVK'ların fungal enfeksiyonlarında denenmemiştir. Tüneli veya tünelsiz SVK'ların komplike olan veya olmayan *Candida* enfeksiyonları tedavisinde kateterin çıkarılması ve son pozitif kan kültüründen 14 gün sonrasına kadar sistemik antifungal kullanımı önerilmektedir.⁶²

6.2. Eklem Protezleri

En sık kullanılan vücuda implante protezler, kalça ve eklem protezleridir. *Candida* enfeksiyonu

riski eklem protezlerinde <%1 olarak bildirilmiştir.⁶³ *Candida* enfeksiyonu genellikle kalça ve diz protezlerinde oluşmaktadır. Operasyon süresinin uzun olması ve kemik korteksine azalmış kan akımı nedeni ile hematoma oluşumu yüksek enfeksiyon riski yaratmaktadır. Eklem protezi enfeksiyonlarının mortalitesi düşüktür ve *Candida* enfeksiyonu nedeni ile ölüm bilinmemektedir.¹ Fakat tanıdaki gecikme ve uzun tedavi nedeni ile maliyeti bakteriyel enfeksiyonlardan daha yüksektir. Bu enfeksiyonların risk faktörleri: Protez bölgesinde önceden geçirilen operasyon, romatoid artrit, diabetes mellitus, kötü beslenme, obezite, psoriasis ve ileri yaş olarak sıralanabilir.¹ Eklem protezi ve *Candida* enfeksiyonlarına dair geniş derlemeler olmadığından bu risk faktörlerinin ne kadar geçerli olduğu bilinmemektedir. Literatürde, *Candida* protez enfeksiyonları sadece birkaç olgu sunumunu içermektedir. *Candida* eklem protez enfeksiyonu olan 10 olgu incelenmiş ve bu hastaların *Candida* enfeksiyonuna predispozisyon taşımadıkları ve ekstraartiküler kandidiyaz olma olasılıklarının az oldukları saptanmıştır.⁶⁴

Fungal protez enfeksiyonlarının genellikle *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*) nedeni ile olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Normal eklem mantar enfeksiyonlarının nedeni ise hematojen yayılan *Candida* dışı mantarlardır. *Candida* protez enfeksiyonu cerrahiden 4 yıl sonrasına kadar oluşabilir.⁶⁵ Tedavide protez çıkarılmalı ve sistemik antifungal tedavi önerilmektedir.¹

6.3. Sürekli Hemodiyaliz Amaçlı Arteriyovenöz Fistül veya Greft

Sürekli hemodiyaliz damar yolu arteriyovenöz fistül ile, bu mümkün değil ise politetrafloroetilen (PTFE) arteriyovenöz greft ile sağlanmaktadır. Bu greftler ile enfeksiyon oranı %35'dir. Fungal enfeksiyon ise nadirdir ve sadece olgu çalışmaları mevcuttur.⁶⁶ PTFE greftli hastaların *Candida* enfeksiyonlarında çoğunlukla hastanın daha önceden antibiyotik tedavisi aldığı saptanmıştır.⁶⁷ *Candida* enfeksiyonu akut veya kronik olabilir ve çoğunlukla fistül bölgesinden drenaj ile belli olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda greft kalabilirse de, *Candida* enfeksiyonu tedavisi greftin çıkarılmasını ve uzun süreli tedaviyi gerektirir.⁶⁷

6.4. Periton Diyaliz Kataterleri

Genel olarak periton diyalizi (PD) hemodiyalizden daha fazla enfeksiyon riski taşır. Çünkü yüksek glukozlu ve düşük pH'lı yüksek ozmolar PD sıvısı patojenler için iyi bir üreme ortamıdır ve konak yanıtını baskılar. Enfeksiyon çıkış bölgesinde, kateter tüneline veya periton bölgesinde olabilir.¹ Genel olarak enfeksiyon transluminal, periluminal, transmural veya hematogen olabilir. Enfeksiyon tanısı için: Periton inflamasyonu semptomları, bulaşık PD sıvısı (> 100 beyaz küre/mm³) ve/veya PD sıvısının Gram boyaması veya kültüründe organizmaların görülmesi başlıca kriterlerdir.^{1,68}

PD kateterlerinden %23 kadarı etkilidir. Peritonit olgularının %15'inde fungal etkenler saptanmıştır ve en sık etken *Candida* türleridir.⁶⁹ Fungal peritonit sıklıkla bakteriyel peritonit sonrası gelişir. PD'li hastaların %2.6-7'sinde *Candida* peritoniti gelişir. Bu olgulardan izole edilen *Candida* türlerinin 2/3'si non-*albicans Candida* türleridir.⁷⁰ *C. parapsilosis* ise en sık rastlanılan non-*albicans Candida* türü olarak rapor edilmiştir. *Candida* enfeksiyonları yüksek mortalite %5-25 ve morbiditeye yol açarken, hastanede kalma süresinin uzamasına ve hemodiyaliz tekrarlanmasına neden olur.^{1,69,70}

Yakın zamanda geçirilmiş bakteriyel peritonit atağı, gastrointestinal sistem hastalığı, önceden antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış fungal peritonit için risk faktörleridir.¹ Fungal peritonitlerde sıklıkla tanı gecikme olmaktadır, antibakteriyellere cevap vermeme önemli bir ipucu olabilir. Fungal peritonit tedavisi zordur çünkü eski antifungal ajanlar peritoneal kaviteye iyi penetre olamamakta ve iritan olabilmektedirler.^{1,69} Yeni antifungal ajanların (Vorikonazol, posakonazol gibi) bu konudaki başarısı henüz detaylı olarak incelenmemiştir. Sistemik antifungal seçimi veya tedavi süresi hakkında kesin bir kanı yoktur ancak kateterin kesinlikle çıkarılması konusunda birçok araştırmacı aynı fikirdedirler.^{1,69,71}

6.5. Yapay kalp kapakçıkları

Kalp kapakçığı değişiminin nadir (%2.9-4.4) fakat ciddi bir komplikasyonu endokardittir.^{1,72} Yapay kalp kapakçığı nedeniyle oluşan endokarditin

%2-10'u fungal, bu enfeksiyonların da %90'ı *Candida* kaynaklıdır.^{72,73} Yapay kalp kapakçığı olan nozokomiyal kandidemili hastalarda aylar veya yıllar sonra *Candida* endokarditi riski yüksektir. Bu şekilde 44 olgu incelenmiş, %25'inde *Candida* endokarditi görülmüştür.⁷⁴ Fungal endokardit, bakteriyel endokarditten daha yüksek mortaliteye sahiptir. Çok sayıda kalp kapakçığı değişimi, erkek cinsiyet, uzamış kardiyopulmoner bypass süresi, daha önceden geçirilen valvül endokarditi, mekanik kapakçık protezi ve siyah ırktan olmak, endokardit için risk faktörleri iken, mekanik protezlerde biyolojik protezlere kıyasla erken endokardit riski yüksek bulunmuştur.^{73,75}

Fungal endokardit için risk faktörleri ise: Intravasküler kateter varlığı, önceden geçirilen bakteriyel endokardit, 4 haftadan uzun süren antibiyotik tedavisi, TPN veya intravenöz ilaç kullanımı, yaygın fungal enfeksiyon, yapay kalp kapakçığı, immünsüpresyon şeklinde sıralanabilir.^{1,72} Semptomatik bir enfeksiyonda bakteriyel kan kültürlerinde üreme olmaması, vejetasyon, metastatik enfeksiyon, kapakçık çevresine invazyon, geniş damarlara embolizasyon, yaygın fungal enfeksiyon bulguları olduğunda fungal endokarditten şüphe edilmelidir.^{73,76} *Candida* endokarditinin en sık nedeni olarak *C. albicans* (%56-66), daha az sıklıkla *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* saptanmıştır.^{73,74} Bu durumda standart tedavide cerrahi girişim ile birlikte antifungal tedavinin de uygulanması önerilmektedir.^{1,76}

6.6. Pacemaker

Pacemaker endokarditinin %4.5'u *Candida* enfeksiyonudur.^{1,77,78} Risk faktörleri: Malnütrisyon, malignite, diabetes mellitus, deri problemleri, steroid veya antikoagülan kullanımıdır. Rapor edilen olgularda *C. glabrata*, *C. albicans* daha seyrek olarak da *C. tropicalis* saptanmıştır.⁷⁹

Pacemaker enfeksiyonları iki şekilde görülmektedir:

- 1) Pulse jeneratörü cep enfeksiyonu ve/veya uç kısmın subkütan enfeksiyonu (cep enf.)
- 2) Transvenöz intravasküler elektrot komponentin enfeksiyonu (pacemaker ilişkili endokardit nede-

ni). Cep enfeksiyonu pacemaker yerleştirildikten 1 ay içinde veya cihazın deri dışına çıkması sonucu daha geç oluşabilir.^{1,79} Daha çok ciltte bulunan mikroorganizmalar tarafından oluşturulur; *C. albicans* 1 olguda etken olarak bulunmuştur.⁸⁰ Endokarditler pacemaker enfeksiyonlarının %10'unu oluşturmaktadır ve çoğu intrakardiyak elektroda bağlı intravasküler subkütan bölümün enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonların çoğunda etken olarak stafilokoklar saptanmıştır. Bununla birlikte, 1997'de *Candida* cinsi mantarların neden olduğu 6 pacemaker endokardit olgusu rapor edilmiştir.⁷⁸ Literatürde 5 olgu daha bildirilmektedir; bu çalışmalarda; benzer olgulardan *C. albicans*, *C. albicans* ve *C. glabrata*, *C. galabrata* ve *C. tropicalis* izole edildiği belirtilmiştir.⁸⁰⁻⁸³ Antifungal tedavinin yanı sıra gerek cep enfeksiyonunda gerekse endokarditte gerinin çıkarılması gerektiği düşünülmektedir.^{1,79}

6.7. Kardiyoverter Defibrilatörler

Aritmi tedavisinde kullanılan bu implantlar torakotomi veya transvenöz yolla implante edilebilir. Enfeksiyon riski %7.2 kadar yüksek bir orandadır.^{1,84} Risk faktörleri: Median sternotomi, uzun cerrahi süresi, baskılanmış immünite, diabetes mellitus, ileri yaş, diğer enfeksiyonlar olarak sıralanabilir. Transvenöz defibrilatörlerde, torakotomi yolu ile implante edilenlere kıyasla daha az enfeksiyon görülmektedir.¹ Fungal enfeksiyonlar oldukça nadirdir ve genellikle bakteriyel enfeksiyonlar ile birlikte görülmektedir. Literatürde bildirilen 7 enfekte olgunun sadece 1'inde bakteri ile birlikte *Candida* cinsi etken olarak saptanmıştır.^{1,84}

6.8. Ventrikül Yardımcı Aygıt (VYA)

İmplant edilen VYA'lar, 1 yıla kadar kalp transplantasyonu öncesi destek amacı ile kullanılmaktadır. Vücut dışı olan VYA'lar, kardiyak fonksiyonları gün veya haftalar içinde iyileşeceği umulan ciddi kalp yetmezliği olan hastaları destekler. Hastaların %35-39'unda fungal kolonizasyon veya enfeksiyon gelişebilir.^{1,85} Bir çalışmada VYA'lı hastalardaki kan dolaşımı enfeksiyonlarının %38'inin VYA nedenli olduğu, bu hastaların 19 (%10.9)'unda *Candida* spp. saptanmıştır.⁸⁶ VYA enfeksiyonu risk faktörleri: Cerrahi sonrası kanama, altta yatan hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik

kullanımı, damar içi kateter varlığıdır.⁸⁷ VYA immün sistemi şu şekilde etkiler; T hücre ölümü, B hücre hiperaktivitesi ve immünglobülin sentezinin bozulması. Hücrel immünitedeki defekt fungal enfeksiyon riskini artırır. Fungal VYA enfeksiyonu risk faktörleri belirlenmemiştir fakat yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyon risk faktörleri ile aynı olduğu ileri sürülmektedir.⁸⁵ Tedavide VYA çıkarılması ile birlikte antifungal tedavi önerilmektedir.¹

6.9. Ventriküloperitoneal Şantlar

Ventriküloperitoneal şantların çoğu silikon polimerlerinden yapılır. Enfeksiyon oranı %6-15'tir ve bunların %1'i *Candida* enfeksiyonlarıdır. Mortalite oranı ise %9 olarak tahmin edilmektedir.^{1,88} *Candida* şant enfeksiyonu ve menenjit risk faktörleri: Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, önceden geçirilen menenjit, şant sızması, bağırsak perforasyonu, abdominal cerrahi, steroidler ve damar içi kateterlerdir.⁸⁸⁻⁹⁰ Geçici kandidemi ve şantın sekonder kolonizasyonu *Candida* enfeksiyon kaynağı olabilir. *Candida* enfeksiyonlarının %77'sinin şant manüplasyonundan sonraki ilk 3 ay içinde oluşması, cerrahi sırasında organizmaların inokülasyonunu düşündürmektedir.⁸⁸ En sık *C. albicans* ve *C. tropicalis* izole edilmektedir.⁹¹ Tedavide şantın çıkarılması ve intravenöz amfoterisin B tek başına veya flucytosine ile beraber uygulanması önerilmektedir.⁹² Amfoterisin B'nin kan beyin bariyerini zor geçmesi ve intratekal yol ile uygulandıklarında toksik etki göstermesi tedavide sorun yaratmaktadır. Yeni azollerin rolü ise henüz bilinmemektedir.¹

6.10. Üriner Kateterler

Üriner sistem *Candida* enfeksiyonları, üriner kateter bulunması ile oldukça ilişkilidir. *C. albicans* kateter ile ilgili üriner sistem enfeksiyonlarının %21'inden, kateter ile ilişkili olmayan enfeksiyonların ise %13'ünden sorumlu tutulmaktadır.¹ İdrarda *Candida* saptanması; perineal kolonizasyon, kateter enfeksiyonu, sistit veya tespit edilemeyen kan yolu ile yayılan enfeksiyon kaynağı şeklinde olabilir. Fungüri için risk faktörlerinin sırasıyla: Diabetes mellitus, üriner sistem anomalisi, malignite ve antibiyotik kullanımı olduğu bilinmektedir.^{1,93} Bir çalışmada, dişi cinsten olma ve yoğun bakım ünitesin-

de kalışın *C. albicans* ve *C. glabrata* kandidürisi ile ilişili olduğu, bununla birlikte flukonazol ve kinolon tedavisinin ise *C. glabrata* fungiürisi için spesifik risk faktörleri olduğu saptanmıştır.⁹³ Amerika Birleşik Devletleri'nin nozokomiyal enfeksiyon sürveyans veri analizlerine göre idrar izolatlarının %21'ini *C. albicans* ve %10'unu ise diğer *Candida* türleri oluşturmaktadır.¹ Başka bir çalışmada kandidürili hastaların %51.8'inde *C. albicans* ve %15.6'sında *C. glabrata* saptanmıştır.⁹³

Aseptomatik kandidürinin tedavisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bazı araştırmacılar, aseptomatik kandidürinin yaygın enfeksiyon belirtici olabileceğini ve tedavi edilmesi gerektiğini düşünmekte, bazıları ise kendiliğinden geçen bir durum olduğunu ve tedaviye gerek olmadığını düşünmektedirler.^{93,94} Tedavi kriteri olarak organizma konsantrasyonu (10^4 veya 10^5 cfu/mL) tartışılmaktadır.¹ Semptomize kateterize üriner sistem enfeksiyonunda antifungal tedavi uygulanmakta, genellikle sistitli hastalarda 5-7 gün, pyelonefritli hastalarda ise 14 gün şeklinde tedavi önerilmektedir.^{1,94}

KAYNAKLAR

- Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices. Clin Microbiol Rev 2004;17:255-67.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999;27:887-92.
- Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs. Clin Microbiol Infect 2002;8:256-64.
- Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. Clin Infect Dis 1997;24:1068-78.
- Lapin-Scott HM, Costerton JW eds. Microbial Biofilms, Cambridge: Cambridge University Press. 9th ed. Jones, K & Bradshaw, SB, 1995.p.118-30.
- Bacterial biofilms in human gastrointestinal tract. In: Allison DG, Lappin-Scott HM, Wilson M, eds. Community Structure and Co-operation in Biofilms. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.p.65-85.
- Dougherty SH. Pathobiology of infection in prosthetic devices. Rev Infect Dis 1988;10:1102-17.
- Cox GM, Perfect JR. Fungal infections. Curr Opin Infect Dis 1993;6:422-6.
- Douglas LJ. Candida biofilms and their role in infection. Trends Microbiol 2003;11:30-6.
- Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of Candida biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. J Antimicrob Chemother 2000;46:397-403.
- Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: Development, architecture, and drug resistance. J Bacteriol 2001;183:5385-94.
- Ellis M. Invasive fungal infections: Evolving challenges for diagnosis and therapeutics. Mol Immunol 2002;38:947-57.
- Calderone RA. Introduction and historical perspectives. In: Calderone RA, ed. Candida and Candidiasis. Washington, DC: ASM Press; 2002.p.3-13.
- Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:1-8.
- Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis 2001;7:342-7.
- Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 1999;25:1072-6.
- Henderson DK. Infections due to percutaneous intravascular devices. In: Mandell L, Bennett JE, Dolin RE, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases. Vol 2, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.p.3005-28.
- Kullberg BJ, Filler SG. Candidemia. In: Calderone RA, ed. Candida and Candidiasis. Washington, DC: ASM Press; 2002.p.327-40.
- Budtz-Jorgensen E. Candida associated denture stomatitis and angular cheilitis. In: Samaranayake LP, MacFarlane TW, eds. Oral Candidosis. London: Wright; 1990. p.156-83.
- Donlan RM. Biofilm formation: A clinically relevant microbiological process. Clin Infect Dis 2001;33:1387-92.
- Davis LE, Cook G, Costerton JW. Biofilm on ventriculo-peritoneal shunt tubing as a cause of treatment failure in coccidioidal meningitis. Emerg Infect Dis 2002;8:376-9.
- Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by Candida species on the surface of catheter materials in vitro. Infect Immun 1994;62:915-21.
- Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ. Variations in DNA subtype, antifungal susceptibility, and slime production among clinical isolates of Candida parapsilosis. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;21:9-14.
- Baillie GS, Douglas LJ. Role of dimorphism in the development of Candida albicans biofilms. J Med Microbiol 1999;48:671-9.
- Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Meiller TF. Fungal biofilms and drug resistance. Emerg Infect Dis 2004;10:14-9.
- Douglas LJ. Medical importance of biofilms in Candida infections. Rev Iberoam Micol 2002;19:139-43.
- Lewis RE, Lo HJ, Raad II, Kontoyiannis DP. Lack of catheter infection by the efg1/efg1 cph1/cph1 double-null mutant, a Candida albicans strain that is defective in filamentous growth. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1153-5.
- Ramage G, VandeWalle K, Lopez-Ribot JL, Wickes BL. The filamentation pathway controlled by the Efg1 regulator protein is required for normal biofilm formation and development in Candida albicans. FEMS Microbiol Lett 2002;214:95-100.

29. Li X, Yan Z, Xu J. Quantitative variation of biofilms among strains in natural populations of *Candida albicans*. *Microbiology* 2003;149(Pt 2):353-62.
30. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, et al. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: Comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J Clin Microbiol* 2002;40:1244-8.
31. Hawser SP, Baillie GS, Douglas LJ. Production of extracellular matrix by *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1998;47:253-6.
32. Garcia-Sanchez S, Aubert S, Iraqui I, Janbon G, Ghigo JM, d'Enfert C. *Candida albicans* biofilms: A developmental state associated with specific and stable gene expression patterns. *Eukaryot Cell* 2004;3:536-45.
33. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002;70:878-88.
34. Baillie GS, Douglas LJ. Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1900-5.
35. Ramage G, Vande Walle K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2475-9.
36. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, Faddoul FF, Hoyer LL, Douglas LJ, et al. Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. *J Dent Res* 2001;80:903-8.
37. Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, Prince RA. Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole, and voriconazole in an in vitro model of *Candida* catheter-related bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3499-505.
38. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: Unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-80.
39. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3591-6.
40. Ramage G, VandeWalle K, Bachmann SP, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. In vitro pharmacodynamic properties of three antifungal agents against preformed *Candida albicans* biofilms determined by time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3634-6.
41. Noverr MC, Toews GB, Huffnagle GB. Production of prostaglandins and leukotrienes by pathogenic fungi. *Infect Immun* 2002;70:400-2.
42. Alem MA, Douglas LJ. Effects of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on biofilms and planktonic cells of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:41-7.
43. Baillie GS, Douglas LJ. Iron-limited biofilms of *Candida albicans* and their susceptibility to amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2146-9.
44. Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8:881-90.
45. Mukherjee PK, Chandra J. *Candida* biofilm resistance. *Drug Resist Updat* 2004;7:301-9.
46. Ramage G, Bachmann S, Patterson TF, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:973-80.
47. Mukherjee PK, Chandra J, Kuhn DM, Ghannoum MA. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: Phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Infect Immun* 2003;71:4333-40.
48. Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 2002;51:344-9.
49. Ell SR. *Candida* 'the cancer of silastic'. *J Laryngol Otol* 1996;110:240-2.
50. Hogan DA, Kolter R. *Pseudomonas-Candida* interactions: An ecological role for virulence factors. *Science* 2002;296:2229-32.
51. Afif C, Raad I. Intravascular catheter related infections. In: Schlossberg D, ed. *Current Therapy of Infectious Diseases*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2001.p.416-8.
52. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-29.
53. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:295-309.
54. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* 1992;15:197-208.
55. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
56. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
57. Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter-related infections: Diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:265-74.
58. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
59. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980;141:781-6.
60. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
61. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.

62. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
63. Stocks G, Janssen HF. Infection in patients after implantation of an orthopedic device. *ASAIO J* 2000;46:S41-6.
64. Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL. Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis* 1989;11:89-96.
65. Ramamohan N, Zeineh N, Grigoris P, Butcher I. *Candida glabrata* infection after total hip arthroplasty. *J Infect* 2001;42:74-6.
66. Anderson JE, Chang AS, Anstadt MP. Polytetrafluoroethylene hemoaccess site infections. *ASAIO J* 2000;46:S18-21.
67. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ. *Candida* infection of the arteriovenous fistula used for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:596-8.
68. Vas S, Oreopoulos DG. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:743-74.
69. Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, Jorgensen JH, Drutz DJ, Shelburne JD, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1983;99:334-6.
70. Wang AY, Yu AW, Li PK, Lam PK, Leung CB, Lai KN, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: Analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1183-92.
71. Michel C, Courdavault L, al Khayat R, Viron B, Roux P, Mignon F. Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1994;14:113-20.
72. Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, Lytle BW, Keys TF, Longworth DL. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:94-103.
73. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223-32.
74. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med* 1997;103:25-32.
75. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31-7.
76. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. *Candida* prosthetic valve endocarditis: Prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:262-7.
77. Arber N, Pras E, Copperman Y, Schapiro JM, Meiner V, Lossos IS, et al. Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:299-305.
78. Joly V, Belmatoug N, Leperre A, Robert J, Jault F, Carbon C, et al. Pacemaker endocarditis due to *Candida albicans*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;25:1359-62.
79. Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. *Cardiol Clin* 2003;21:253-71.
80. Cohen TJ, Pons VG, Schwartz J, Griffin JC. *Candida albicans* pacemaker site infection. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14(2 Pt 1):146-8.
81. Roger PM, Boissy C, Gari-Toussaint M, Foucher R, Mondain V, Vandenbos F, et al. Medical treatment of a pacemaker endocarditis due to *Candida albicans* and to *Candida glabrata*. *J Infect* 2000;41:176-8.
82. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, et al. Pacemaker lead infection: Echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82-7.
83. Kurup A, Janardhan MN, Seng TY. *Candida tropicalis* pacemaker endocarditis. *J Infect* 2000;41:275-6.
84. Lai KK, Fontecchio SA. Infections associated with implantable cardioverter defibrillators placed transvenously and via thoracotomies: Epidemiology, infection control, and management. *Clin Infect Dis* 1998;27:265-9.
85. Goldberg SP, Baddley JW, Aaron MF, Pappas PG, Holman WL. Fungal infections in ventricular assist devices. *ASAIO J* 2000;46:S37-40.
86. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, Smedira NM, Goormastic M, Banbury MK, et al. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2001;72:725-30.
87. Myers TJ, Khan T, Frazier OH. Infectious complications associated with ventricular assist systems. *ASAIO J* 2000;46:S28-36.
88. Sanchez-Portocarrero J, Martin-Rabadan P, Saldana CJ, Perez-Cecilia E. *Candida* cerebrospinal fluid shunt infection. Report of two new cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;20:33-40.
89. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: An emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 1995;21:323-7.
90. Montero A, Romero J, Vargas JA, Regueiro CA, Sánchez-Aloz G, De Prados F, et al. *Candida* infection of cerebrospinal fluid shunt devices: Report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:67-74.
91. Shapiro S, Javed T, Mealey J Jr. *Candida albicans* shunt infection. *Pediatr Neurosci* 1989;15:125-30.
92. Smego RA Jr, Perfect JR, Durack DT. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* meningitis. *Rev Infect Dis* 1984;6:791-801.
93. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30:14-8.
94. Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour N, Stahl WM. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: The role of fluconazole therapy. *J Trauma* 1993;35:290-4.