



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

KANDİDEMİLERDE SERUM TGF- β , IL-1 β , IL-23, IL-17, CRP, PCT, IL-10,
TNF- α , SERUM AMİLOİD A, MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN
DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE BAKTERİYEMİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hicran AKIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2013



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KANDİDEMİLERDE SERUM TGF- β , IL-1 β , IL-23, IL-17, CRP, PCT, IL-10,
TNF- α , SERUM AMİLOİD A, MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN
DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE BAKTERİYEMİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hicran AKIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. E. Halis AKALIN

BURSA – 2013

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	ii-iii
Summary (İngilizce özet).....	.iv-v
Giriş.....	1-21
Gereç Yöntem.....	22-33
Bulgular.....	34-62
Tartışma	63-70
Kaynaklar.....	71-80
Teşekkür.....	81
Özgeçmiş.....	82

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; kandidemilerde serum IL-23, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IL-10, TGF- β , CRP, PCT, serum amiloid A (SAA) ve mannoz bağlayan lektin (MBL) düzeylerini ölçmek, mannan antijeni ve anti-mannan antikorunun kandidemide tanı değerine bakmak, bakteriyemilerle karşılaştırmaktır.

Bu amaçla kandidemili 50 hastanın serum sitokin düzeyleri, 14 polimikrobiyal sepsis, 27 sağlıklı kontrol ve 30 bakteriyemi hastası ile karşılaştırıldı. Ayrıca mannan antijeni ve mannan antikorunun kandidemide tanı değeri araştırıldı. Sitokin düzeyleri ve mannan-antimannan testleri üretici firma protokolüne göre sandviç ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Serum TGF- β , IL-23, IL-17 düzeyleri kandidemi grubunda bakteriyemi ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. PCT ve SAA düzeyleri ise bakteriyemi grubunda kandidemi ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Üç grup arasında, IL-1 β , IL-10 ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Proinflamatuvar sitokin olarak IL-1 β , TNF- α , IL-17 ve IL-23'ün kandidemi tanısında kullanılabilecek yeni bir test olarak kabul edilip edilemeyeceği araştırıldı. IL-17 düzeyleri için eşik değeri >38,79 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %38 ve özgüllüğü %96,6, IL-23 için eşik değeri >59,97 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %60 olarak bulundu. IL-1 β ve TNF- α için kandidemi ile bakteriyemi ayırmada eşik değer elde edilemedi.

Antiinflamatuvar sitokin olarak IL-10 ve TGF- β 'nin kandidemi grubu ile bakteriyemi ayırabilmedeki performansı incelendiğinde IL-10 testi için eşik değer elde edilemedi. Kandidemili olgularda, TGF- β düzeylerinin eşik değeri >560 pg/mL olarak alındığında duyarlılığı %85,71 ve özgüllüğü %53,33 olarak bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamız IL-17, IL-23 ve TGF- β düzeylerinin kandidemi için tanı belirteci olabileceğini ve IL-17, IL-23, TGF- β ve PCT testleri için kandidemi ve bakteriyemiği ayırabilecek eşik değerler olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Kandidemi, bakteriyemi, sitokin

SUMMARY

This study aims to measure serum levels of IL-23, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IL-10, TGF- β , CRP, PCT, serum amyloid A (SAA) and mannose-binding lectin (MBL) in the cases of candidemia and to compare them with those observed in the cases of bacteremia.

For this purpose, serum levels of cytokines of 50 patients with candidemia with those of 14 patients with polymicrobial sepsis, 27 healthy controls and 30 patients with bacteremia. In addition, diagnostic value of mannan antigen and of anti-mannan antibody in candidemia was investigated.

Cytokine levels and mannan-anti-mannan tests were studied using sandwich ELISA according to the protocol of the manufacturer. Serum levels of TGF- β , IL-23 and IL-17 were found to be significantly higher in the group with candidemia compared to the group with bacteremia and healthy controls. PCT and SAA levels were found to be higher in the group with bacteremia compared to the group with candidemia and to healthy controls. IL-1 β , IL-10 and TNF- α levels were not found to be significantly different across three groups.

It was investigated whether the proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-17 and IL-23 could be considered as a new test that might be used to diagnose candidemia. While the sensitivity and the specificity were 38% and 96.6%, respectively, assuming IL-17 level threshold as >38,79 pg/mL, the corresponding values were found to be 72% and 60%, respectively, with a IL-23 threshold of >59,97 pg/mL. No threshold could be obtained for IL-1 β and TNF- α in the differentiation of candidemia and bacteremia.

When the performance of the anti-inflammatory cytokines called IL-10 and TGF- β in the differentiation of candidemia and bacteremia was examined, no threshold value was obtained for IL-10. In the patients with candidemia, when the threshold of TGF- β levels was assumed as >560

pg/ml, the sensitivity and the specificity were found to be 85.71% and 53.33%, respectively.

Consequently, our study demonstrated that IL-17, IL-23 and TGF- β levels could be a diagnostic marker for candidemia and that there might be threshold values that could differentiate candidemia and bacteremia in the tests for IL-17, IL-23, TGF- β and PCT.

Keywords: Candidemia, bacteremia, cytokine

GİRİŞ

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımındaki artış, patolojik ve iyatrojenik immünsüpresyon gibi nedenlerle son yıllarda kandida enfeksiyonlarında artış görülmektedir (1).

Heterojen bir cins olan *Candida* spp. *Candidaceae* ailesinde yer alır. *Candida* türleri yaygın görülen mayalar olup normal flora elemanı olarak gastrointestinal sistem başta olmak üzere mukokutanöz membranlarda bulunurlar (2). Doğumdan hemen sonra mukozalarda kolonize olurlar ve endojen enfeksiyon için risk yaratırlar. Sağlıklı insanlarda gastrointestinal kanalda kandida taşıyıcılığı %25-50 oranında saptanırken, hastanede yatmakta olan hastaların mukozalarında *Candida albicans* kolonizasyonu %80'lere ulaşabilir (3,4).

Kandidalar kemoterapi nedeniyle veya cerrahi girişimler sonrasında harap olan epitel dokusundan doğrudan kana karışırlar. Ayrıca protez ve kateter gibi yabancı cisimlerin yüzeyinde biyofilm tabakası yaparak, gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozulduğu özel hasta gruplarında ya da flora üyesi olarak buldukları ortamlarda yoğunluklarının artması ile kandidemiye neden olurlar (3,5). Kandidemi invazif kandidiyazisin en sık rastlanan klinik şeklidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kandidemi yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyon etkenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır (6). Kandidemi yüksek morbiditeye eşlik etmekte, hastanede kalış süresini uzatmakta, hastane masraflarını artırmakta ve yüksek mortalite ile seyretmektedir.

Kandidemilerin %97'sinden sorumlu etkenler *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei*'dir (2).

Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi fungal enfeksiyonlarda da erken tanı önemlidir. Uygun olmayan veya gecikmiş tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi artırır, ciddi ekonomik kayıplara yol açar. İnvazif kandidiyazisin

tanısı kolay değildir çünkü klinik belirti ve bulgular özgül değildir. İnvazif kandidiyazis tanısında, direkt mikroskopik inceleme ve kültür halen “altın standart” yöntemlerdir. Ancak fungal enfeksiyonlarda erken tanı çok önemli olduğu halde, dissemine enfeksiyonlarda bile kan kültürlerinde bu mikroorganizmaların üreme oranları %50 civarındadır (7-9). Kandidemi ile bakteriyemileri birbirinden ayıracak klinik özellik yoktur, ancak tedavisi tamamen farklı olan bu iki durumun ayırımı çok önemlidir (10). CRP ve PCT'nin bakteriyel sepsis tanısında kabul edilebilir bir duyarlılığa sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11-13). Ancak mantar enfeksiyonlarının tanısında CRP, PCT ve sitokinlerin rolleri ise henüz tam olarak ortaya konmamıştır.

Bu çalışmanın amacı kandidemilerde serum TGF- β , IL-1 β , IL-23, IL-17, IL-10, TNF- α , CRP, PCT, serum amiloid A ve mannoz bağlayan lektin (MBL) düzeylerini ölçmek ve bakteriyemilerle karşılaştırmaktır. Ayrıca mannan antijeni ve anti-mannan antikorunun kandidemideki tanı değerini araştırmaktır.

I. Kandida Türleri

Kandidalar askomiçetler içindeki *Candidaceae* ailesinde yer alırlar. Bu cins yaklaşık 200 kadar türden oluşur. Bu türlerin bazıları insanlarda hastalık yapmaktadır. Bunların içinde *C. albicans* en önemli mantar patojeni olarak yer alır ve yaygın mukozal ve sistemik mantar enfeksiyonlarına neden olur. Tıbbi önemi olan diğer *Candida* türleri *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. utilis*, *C. catenulata*, *C. ciferrii*, *C. haemulonii*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa*, *C. lusitaniae* ve *C. zeylanoides*'tir (2).

Kültürlerde *Candida* türleri genellikle çapları 3-6 μ m arasında değişen, beyaz veya krem renginde, oval veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler (blastokonidyum veya blastosporlar) olarak görülürler. Ayrıca yalancı hif (psödohif) de oluştururlar. Yalancı hif, arka arkaya tomurcuklanan

blastokonidiyumların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. *Candida* türlerinde blastokonidiyumlar, yalancı hif, klamidospore, germ tütü oluşumu ve askospore oluşumu tür tanımında önemlidir. *C. albicans* ayrıca gerçek hif de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (1,14).

Bir klinik örnekte mantarların ilk gözlenmesinde, Gram boyama, kalkoflor beyazı ve % 20'lik KOH gibi yöntemler kullanılır. Maya hücre duvarındaki kitin polisakkaridlerine bağlanan kalkoflor beyazı boyası oluşturduğu parlak yeşil floresans ile mantarın saptanmasını kolaylaştırır. Tanımlamada mısır unu-tween 80 agarda üreyen mayaların morfolojik görünüşleri önemlidir (2).

Candida türlerinin izolasyonu zor değildir. *Candida* türleri, Sabouraud-dekstroz agar, mısır unlu agar, patatesli nişastalı dekstroz agar, koyun kanlı agar, at kanlı agar gibi rutinde kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik besiyerlerinde iyi ürerler. Koloniler genellikle 24 saatte görünür hale gelmesine rağmen, belirgin üreme genellikle 48-72 saat arasında gerçekleşir. Mayaların 37°C'de üreyebilmeleri önemli özelliklerindedir. Patojen türlerin çoğu 25 ve 37°C'de ürerken, saprofitler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* gibi bazı türler sikloheksimit varlığında da ürerler (2). Sabouraud-dekstroz agarda 25 ve 37 °C'de üremiş kandida kolonileri beyazdan bej rengine ve S tipinden buruşuk yapılı kolonilere kadar değişen renk ve yapıda olabilirler (2,15).

II. Virülans Faktörleri

Candida türleri, çoğunlukla genel durumu bozulmuş, birden fazla predispozan faktöre sahip bireylerde hastalık oluşturur ve hastalığın oluşumunda konak faktörleri ile mayanın sahip olduğu virülans faktörleri önemli rol oynar.

Özellikle konak epitel ve endotel hücrelerine adezyon, germ tütü oluşturma ve proteinaz enziminin üretimi major virülans faktörleridir. Ayrıca fosfolipaz enzimi, toksinler, fenotip değişimi, hücre duvarı ve yüzey değişimi

ile hidrofobisite gibi faktörler de virülans ve patogeneizde rol oynamaktadır (16).

II.A. Yapışma (Adezyon)

Adezyon, mayanın konak ile ilişkisinin ilk basamağını oluşturur ve kandidaların yapılarında bulunan yüzey karbonhidratları, proteinler ve lipid yapıları ile etkileşimi sonucu olur. Kandidalarda bulunan bu üç yapıya karşılık konakta da benzer üç yapı; protein ve lipidlerin oligosakkarit kısımları, proteinler ve lipid yapıları vardır (17,18).

Mantarın adezyonunu sağlayan yüzey karbonhidrat yapıları mannan, β -glukan ve kitin'dir. Konakta bunların bağlanabileceği fukoz, N-asetilglukozamin ve sialik asit gibi yapılar vardır (18,19). Mantarlar konakta bulunan serum proteinlerini (serum albumin, fibrinojen, komplemanın C3 kısmı) ve hücre dışı matriks proteinlerini (fibronektin, laminin, kollagen, entaktin, tenaskin ve vitronektin) de tanır. Mantarların konak tarafından tanınması ise Toll benzeri reseptörler aracılığı ile olur.

II.B. Dimorfizm

Çevresel şartlara bağlı olarak mantarların tek hücreli yapıdan iplikli yapıya geçebilmelerine "çiftyapılılık" (dimorfizm) denir. Dimorfizm maya-germ tüp (hif) dönüşümünü belirleyen bir süreç olup, önemli bir virülans faktörüdür. *C. albicans* maya ve hif formunda morfogenez gösteren dimorfik bir maya mantarıdır. *C. albicans*'ın patojen olmayan morfortipi maya formudur ve konakta kommensal olarak bulunur. *C. albicans*'ın patojen morfortipi hif formu olup, hif şekli ile enfeksiyon arasındaki sebep sonuç ilişkisi; dokuya hifin maya hücrelerine oranla daha kolay yapışmasına, hifin sindirilmesinin daha zor olmasına bağlanmaktadır. *C. albicans*'ın morfogenezini düzenleyen pek çok faktör vardır. Bunlardan en önemlisi, in vitro olarak da gösterilen mukoza (vajinal) çevresel faktörleri (ısının 37°C'nin altında olması, asit pH, ortamda serum olmaması) mantarın maya formunda kalmasını sağlarken, kan dolaşımına benzer ortam (ısının 37°C olması, nötral pH ve ortamda serum varlığı) hife dönüşümü indüklemektedir. Bunun dışında morfogenezini düzenleyen moleküler faktörler de mevcuttur (1,16,17)

II.C. Enzimler

C. albicans'ın salgıladığı ve patogenezele ilgisi olduğu düşünölen enzimler iki ana grupta toplanır.

II.C.a. Proteinazlar: Kimyasal özelliklerinden dolayı karboksil proteinaz, asit proteinaz isimlerini de alan salgısal aspartil proteinazlar (SAP), asit pH'da ve yegane nitrojen kaynağı olarak bir proteinin bulunduğu ortamda salgılanırlar. Enzim, *C. albicans* kökenlerinin çoğu tarafından ve daha az oranda *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kökenlerince üretilir. SAP'ın etkisi birkaç olası mekanizma ile gerçekleşir. Bunlar; a) Konak yüzey proteinlerini sindirmesi ile oluşan konak doku zedelenmesiyle adezyonun kolaylaşması, b) Konak proteinlerinin yıkılmasıyla konak immün yanıtının bozulması, c) Peptit yıkım ürünleri ile hücre nitrojen kaynaklarının artırılması, d) Endotel hücre hasarı veya e) Konakta proteolitik mekanizmaları uyarmak yoluyla (1,16,18).

II.C.b. Fosfolipazlar: Maya ve hif formundaki *Candida albicans* kökenlerinin %79'u fosfolipaz üretmektedir. Özellikle membran fosfolipidlerini parçalayarak epitelyal hücrelere tutunmada bu enzimlerin rolü olduğu ve dolayısıyla virölansa katkıda buldukları belirtilmektedir. Bu enzimler, özgül olarak kopardıkları ester bağlarına göre A,B,C ve D olarak sınıflandırılmaktadır. *Candida albicans* türünde fosfolipaz aktivitesi kandan izole edilen kökenlerde kommensal kökenlere göre daha yüksek saptanmıştır. *Candida albicans* dışı *Candida* türlerinde de fosfolipaz varlığı tanımlanmıştır (1).

II.D. Slime Faktörü (Biyofilm)

Biyofilmler, bir yüzeye tutunan ve dış polimerik matriks içinde gömölü olarak bulunan mikrobiyal topluluklardır. Elektron mikroskopi çalışmalarına göre *C. albicans* biyofilmi ilk tutunmayı ve germ tüp oluşumunu içeren 3-6 saati takiben, 24-48. saatlerde maya, hif ve yalancı hiflerin yer aldığı ve kalınlığı 25-450 µm arasında değişen hücre dışı polimerik materyal oluşumu şeklinde görölmektedir (1).

Kandida biyofilmlerinin konak savunma mekanizmalarına ve ilaçlara karşı dirençte de rol aldığı ve bu nedenle klinik öneme sahip bir virülans faktör olduğu kabul edilmektedir (20).

II.E. Fenotip Değişimi

Candida albicans kökenlerinde yüksek sıklıkta fenotipik değişim saptanmıştır. Bu değişim başlıca iki şekilde gelişebilir.

I) Kolonilerdeki White-Opaque (w-o) renk değişimi: 10^{-4} sıklıkta olur ve koloni düzeyinde olduğu kadar, mikroskobik olarak da hücrelerin küresel ya da uzamış şekilde farklı görüntülerine yol açar.

II) Koloni morfolojisinde smooth (s) tipinden, miçelyal forma (yıldız tipi, halka tipi) değişim: 10^{-2} - 10^{-3} sıklıkta olur ve in vivo koşullarda da gerçekleşen bu fenomenin, antifungal ilaçlara karşı direnç gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir (1).

III. Epidemiyoloji

Son 25 yıl içinde, mantarların neden olduğu enfeksiyonların oranları dramatik biçimde artış göstermiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde dokümanite edilen enfeksiyonların %19'unu fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır (3,21,22). Amerika Birleşik Devletleri'nde kandidemiler yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyon etkenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır (6). *Candida* türlerinin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık etken olarak *C. albicans* (%45-65), *C. glabrata* (%15-30), *C. tropicalis* (%10-30), *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* ve *C. guilliermondii* ile karşılaşılmaktadır. Daha nadir olarak *C. dubliniensis*, *C. rugosa*, *C. stellatoidea*, *C. famata*, *C. norvegensis* ve *C. kefyr* etken olarak saptanmaktadır (23).

IV. İmmünpatogenez

Mukoza epiteli *Candida* türlerine karşı ilk savunma tabakasıdır. Epitel altında bulunan diğer dokuların invazyonunu engelleyen pasif fiziksel bir bariyer rolü oynamaktadır. Sağlam deri kutanöz kandidiyazise karşı direnç sağlar, ancak maserasyon deriyi kandida invazyonuna duyarlı kılar (24). Kandidaların fagositozu ve öldürülmesi primer olarak polimorfonükleer lökositler (PNL) ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. PNL'lerin kandidaların öldürülmesi ve kontrol edilmesinde en etkili hücreler olduğu düşünülmektedir. PNL'ler mannan aktivasyonu ile komplemanın alternatif yolunu uyararak potent kemotaktik ajanların salınımını başlatırlar (25). Bazı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF- α gibi) enfeksiyon alanına nötrofillerin çağrılmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Özellikle son zamanlarda IL-17'nin enfeksiyon alanına nötrofillerin çağrılmasında ve granülopoezin uyarılmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (26). PNL'lerin sayısında ve fonksiyonunda defektler meydana gelmesi durumunda kandidalara karşı duyarlılık artmaktadır. Ayrıca PNL'ler ve makrofajlar hem oksidatif (miyeloperoksidaz ve hidrojen peroksit), hem de oksidatif olmayan yol ile intraselüler öldürme işlemini gerçekleştirirler. Doğal öldürücü hücreler (NK) de doğal bağışıklıkta doğrudan rol oynarlar (25).

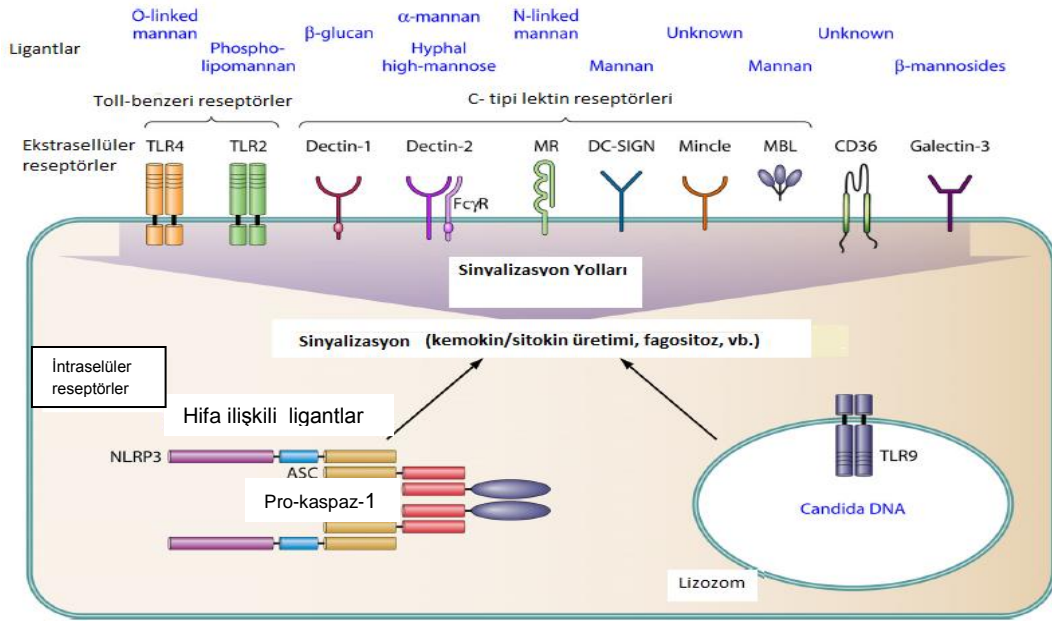
Komplemanı klasik, lektin yolu ve alternatif yoldan aktive ederler ve fungal hücre yüzeyinde C3 birikir. Kompleman aktivasyonu enfekte dokulara fagositlerin toplanmasını kolaylaştırır, antikandidal aktivitelerini artırır (24).

Kandida enfeksiyonlarından korunmada sorumlu immün mekanizmalar hem sıvısal, hem de hücre sel cevabı içerir (25). Mantarlara karşı bağışıklıkta T hücre aracılı immün reaksiyonlar ana rolü oynamaktadır. Mantarların çoğu yüksek derecede immünojeniktir ve güçlü antikor cevaplarını ve T hücre aracılı immün cevapları uyarırlar. CD4+ T hücre öncüsünden köken olan Th1 ve Th2 hücrelerin etkinlikleri, enfeksiyon bölgesindeki fungisidal fagositleri etkinleştirmek ya da fungisidal fagositlerin etkinliklerini durdurmaktadır. Fagositlerin etkinlikleri Th1 tipi sitokinler tarafından artırılır;

Th2 tipi sitokinler ise fagositik fonksiyonları bozar. Fare deneylerine göre, koruyucu anti-kandidal Th1 yanıtlarının gelişimi için, hem inhibitör etkili IL-4, IL-10 gibi Th2 sitokinlerin çok az düzeyde bulunmasına, hem de IFN- γ , TGF- β , IL-6, TNF- α , IL-12 gibi çeşitli sitokinlerin uyum içinde işlev görmelerine gerek vardır. TNF- α ve IL-6 eksikliği olan farelerde birincil *C. albicans* enfeksiyonlarına duyarlılık artmaktadır; aksine, IL-10 eksikliği primer ve sekonder enfeksiyonlara karşı direnci bozmamaktadır. IL-4 ve IL-10 artmış olan farelerde primer enfeksiyona duyarlılık artmaktadır. Yani primer ve sekonder *C. albicans* enfeksiyonlarına duyarlı olan farelerde kandidaya karşı koruyucu Th1 yanıtları oluşturulamamakta, koruyucu olmayan IL-4 ve IL-10 üreten Th2 tipi yanıt ortaya çıkmaktadır (27).

Antikora bağımlı hümmoral immüitenin rolü ise tartışmalıdır. Kandidiyazisli bireylerde, kontrollere göre *C. albicans*'a karşı oluşmuş antikörlerin düzeyi genellikle daha yüksek bulunur. Kompleman varlığında veya yokluğunda antikora bağılı opsonizasyon ve fagositozun kolaylaştığı belirtilmiş olmakla beraber, in vitro serumdaki antikör ve komplemanın birbirinden bağımsız olarak *C. albicans*'ı öldürebildiğine dair az veri vardır. Mayanın nötrofillerce yutulmasında IgG sınıfından opsonik antikörlerin rolü olduğu gösterilmiştir (1,27).

Konağın enfeksiyonu tanıma mekanizmalarına bakıldığında *C. albicans*'ın hücre duvarının polisakkarit yapısı iki çeşit membrana bağılı reseptörler (PRR) tarafından tanınmaktadır (Toll-like reseptörler-TLR ve C-tipi lektin reseptörler-CLR). Patojen ile ilişkili moleküler paternler (PAMP) membrana bağılı reseptörler tarafından tanınmakta ve buna yanıt olarak sitokinler salınmaktadır (24) (Şekil 1).



Şekil 1: Patern tanıma reseptörleri (PRR) ve bunlara karşılık gelen kandidaya ait moleküler paternler (PAMPs) (24).

V. Sitokinler

Sitokinler; küçük moleküler ağırlıklı çözünebilir polipeptid veya glikoprotein yapısında aracı moleküllerdir. Bu moleküller bağışık yanıtın ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde yardımcı olan büyük ve karmaşık bir ağ oluştururlar. Moleküler ağırlıkları 8-45 kd arasında değişen bu gruptaki aracı moleküller arasında interlökin (IL) ler, interferon (IFN) lar, büyüme faktörleri ve kemokinler yer alır (1).

V.A. Transforme Edici Büyüme Faktörü-β (TGF-β)

TGF-β ailesi, gelişimi çok yönlü kontrol eden ekstraselüler büyüme faktörlerinin büyük bir grubunu oluşturur. Çok sayıda birbirine benzer polipeptid büyüme faktörleri içeren TGF-β üyeleri, hücre proliferasyonu, farklılaşması, motilitesi, adezyonu ve ölümü gibi hücresel süreçleri düzenleme yeteneğine sahiptir (28).

Aktive makrofajlar ve T lenfositlerini de içeren pek çok hücre tarafından salınımı yapılmaktadır. TGF- β ailesi, hedef hücrenin uyarıya verdiği yanıtın çeşidine bağlı etkileri olan çok fonksiyonlu agonistlerdir. Örneğin, bu ailenin bir üyesi olan TGF- β 1, mezenşimal gelişimin düzenleyicisi olarak tanımlanmış ve bundan farklı olarak epitel hücrelerinde antimitojen olduğu gözlenmiştir (28).

TGF- β hücre homeostazının sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Antiproliferatif, proapoptotik ve inflamatuvar cevabı baskılayıcı özellikleri vardır. TGF- β bilinen en güçlü immünsüpresif moleküllerden biridir. TGF- β immün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleştirerek immün ve inflamatuvar cevabı baskılamaktadır (29).

TGF- β , IL-6 ve IL-23'ün Th17 hücre gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir. Bettelli ve arkadaşları naif T hücrelerinden Th17 hücrelerinin farklılaşmalarında TGF- β ve IL-6 sitokinlerinin birlikte uyarımının etkili olduğunu göstermiştir. TGF- β sitokini tek başına etki ettiği zaman T hücre farklılaşmasını antiinflamatuvar özellikteki regülatör T hücreleri yönüne ilerletmekte, IL-6 ile birlikte uyarım sağlandığı zaman ise proinflamatuvar T hücre grubunun gelişimini sağlamaktadır. Bu bulgular, Th17 hücrelerinin regülatör T hücreleri ile birlikte karşılıklı olarak antagonist etkileşimle bağışıklık yanıtını dengelediğini düşündürmektedir (30, 31) (Şekil 2). Bir çalışmada, Treg hücre deplesyonu ile farelerde *C. albicans* enfeksiyonunun başarıyla kontrol altına alınabildiği, ancak bu durumda patolojik hasarın daha yoğun olduğu, kalıcı bir immün yanıtın olmaması nedeniyle reenfeksiyon riskinin büyük olduğu bildirilmiştir (32).

V.B. İnterlökin-1 beta (IL-1 β)

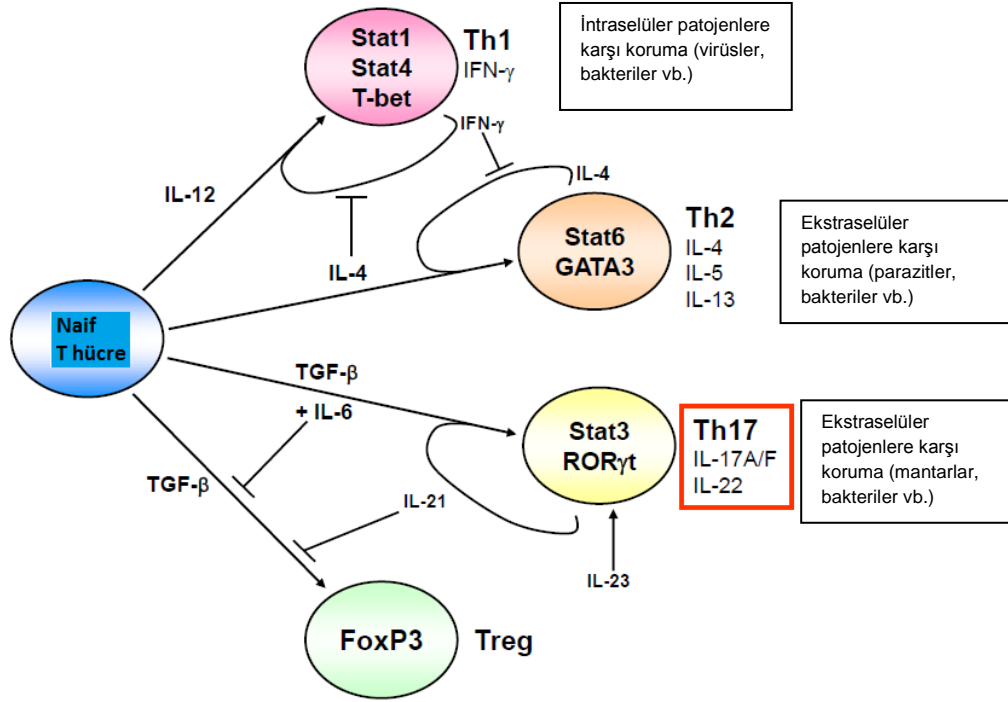
İlk olarak endojen pirojen olarak tanımlanan IL-1 fibroblastlar, megakaryositler, keratinositler, nötrofiller, monositler, lenfositler ve makrofajlar gibi pek çok hücre tarafından üretilir. IL-1 ailesinin 11 üyesi vardır fakat en yaygın bilinenler IL-1 alfa, beta ve IL-1Ra'dır. Pek çok hedef hücrenin farklılaşmasını ve özgül ürünler sentezlemesini sağlaması yanında özellikle T hücrelerini farklılaşma ve IL-2 üretme yönünden etkinleştiren bir

proteindir. IL-1 alfa ve beta farklı genler tarafından kodlanan 159 ve 153 aminoasitlik peptidlerdir. Birbirleri ile sadece %26 oranında benzer olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve potensleri identiktir. Aynı hücre yüzey reseptörlerine benzer afinitelerle bağlanırlar (33).

IL-1 β naif CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını teşvik eder. Böylece IL-1 β , IL-17 üretimini destekler. IL-1 β ve IL-23 'ün birlikte uyarılması ile IL-17 üretiminin arttığı gösterilmiştir. IL-1 β güçlü nötrofil kemoatraktanı olan IL-8 dahil olmak üzere pek çok kemokin sentezini de indüklemektedir. Nötrofiller de proinflamatuvar sitokinlerin ve nötrofil granüler enzimlerin salınımını indükleyerek inflamasyonu artırır (33).

V.C. İnterlökin-23 (IL-23) ve İnterlökin-17 (IL-17)

IL-17, aktif hafıza T hücrelerinden (Th17) salınan homodimerik yapıda bir sitokindir. Ayrıca CD8+ T hücreleri, gamadelta ($\gamma\delta$) T hücreleri ve NK hücreleri tarafından da yapıldığı tespit edilmiştir. Nötrofil prekürsörlerinin büyüme ve farklılaşması ile T hücre proliferasyonunu sağladığı bildirilmiştir (33-35). IL-17 sentezleyen $\gamma\delta$ T hücrelerin hem farelerde hem de insanda mikroorganizmalar tarafından tetiklendiği gösterilmiştir (36). TGF- β $\gamma\delta$ T hücrelerinin gelişiminde kilit rol oynar. Böylece IL-17 üretimini destekler. IL-23, IL-17 ekspresyonunu artırır. IL-17 artar ve nötrofiller birikir (Resim 2). IL-23 eksikliği sepsisin ortaya çıkışı ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur (37). IL-17 inflamatuvar sürecin araçları olan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve nötrofillerin aktivasyonunu sağlayan CXCL1 gibi kemokinlerin yapımını uyarır. Kemokinler nötrofil hareketini uyarır ki, nötrofil birikimi Th17 aracılı inflamasyonun ana patolojik bulgusudur. IL-17 nötrofiller ve diğer miyeloid hücrelerin enfeksiyon alanında toplanmasına katkıda bulunur (26). Nötrofiller sistemik mantar enfeksiyonlarında en önemli konak savunma hücreleridir. IL-17 nötrofillerin fungal aktivitelerinin artırılmasında doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili olabilir. Gram negatif bakterilerle karşılaştırıldığında *C. albicans* IL-17 üretimini çok daha güçlü indükler (38). Bu nedenle IL-17'nin terapötik bir sitokin gibi kullanılabileceği konusu tartışılmaya başlanmıştır.



Şekil 2: T yardımcı hücre altgrupları (30).

V.D. İnterlökin-10 (IL-10)

İnterlökin-10, antiinflamatuvar bir sitokin olup, yardımcı Th2 lenfositler, monositler, makrofajlar, keratinosit ve B lenfositlerden üretildiği gösterilmiştir. İn vitro birçok etkisi saptanmış olup TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir (39).

VI. Akut Faz Reaktanları

VI.A. C-Reaktif Protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT)

CRP, karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteindir. CRP düzeyindeki artış enflamasyonun klasik bir bulgusudur. Ancak CRP ölçümü ile her zaman mikrobiyal inflamasyon diğer nedenlere bağlı inflamasyondan ayırt edilemez. Çünkü enfeksiyon dışında cerrahi, travma, otoimmün hastalıklar, kanser ve kronik inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak da düzeyi artar. CRP prokalsitonine göre daha geç yükselmekte, enfeksiyon geriledikten sonra da birkaç gün hatta hafta yüksek kalabilmektedir (40).

Kalsitonin prekürsörlerinden biri olan prokalsitonin, sepsisin erken tanısında en çok çalışılan moleküllerden biridir. Enfeksiyonlarda tüm vücutta CALC1 geni ekspresyonu olmakta ve tüm dokularda bulunan çeşitli hücreler tarafından kalsitonin prekürsörleri salınmaktadır (40,41). PCT'nin endotoksin enjeksiyonundan 3-6 saat sonra yükselmeye başladığı, 24 saat değişmeden yüksek kaldığı gösterilmiştir (42). Sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,1 ng/mL) PCT bulunur. Bakteriyel enfeksiyonlarda, plazma düzeyleri çok düşük değerlerden 1000 ng/mL düzeylerine kadar yükselir. Bu yükseliş hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması nedeniyle prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (40).

VI.B. Serum Amiloid A (SAA)

SAA, sekonder amiloidozda görülen doku amiloid A proteini için prekürsör molekül görevi gören bir proteindir. SAA yapımı primer olarak karaciğerdedir ve dolaşımda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL3) üçüncü fraksiyonu ile birlikte bulunur. SAA'nın etkisi genellikle immünmodülasyondur. SAA'nın adezyon moleküllerinin regülasyonu, nötrofil aktivasyonu, lipid moleküllerinin uzaklaştırılması, inflamatuvar hücreler için kemotaktik ajan rolü, metalloproteinaz üretim indüksiyonu ve trombosit fonksiyonları üzerine etkisini içeren immünomodüler fonksiyonları vardır (43-45).

Akut enfeksiyonlarda özellikle viral ve bakteriyel olanlarda, SAA seviyesi birkaç saat içinde artar (43).

VII. Mannoz Bağlayıcı Lektin (MBL)

Mannoz bağlayan lektin (MBL) doğal bağışık cevapta önemli yeri olan, karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanı olup, lektin komplement yolunun aktivasyonu ile doğrudan opsonofagositik aktiviteye aracılık eder. Ayrıca kandidaların fagositozunda önemli rol oynar. Eksikliğinde enfeksiyonlara eğilim artar (46).

VIII. Klinik Bulgular

İnvazif kandidiyazis; kandidemi ve sistemik veya dissemine kandidiyazis gibi yakın fakat farklı iki klinik tabloyu tanımlamaktadır (3). İnvazif kandidiyazis terimi kandidemi ve dissemine kandidiyazis yanında endokardit, menenjit, endoftalmit ve diğer iç organ tutulumlarını da kapsamaktadır. Özefagus ve orofarenks kandidozu ise invazif kandidiyazis kapsamı içine girmemektedir (47). Birkaç istisna dışında invazif kandidiyazis için özgül klinik bulgu yoktur.

VIII.A. Kandidemi

Kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın bir veya daha fazla kan kültüründen kandida izole edilmesidir (1). Yapılan bir çalışmada erişkin kandidemilerine atfedilen mortalite oranı %14,5 olarak bulunmuştur (48). İnvazif kandidiyazise atfedilen mortalite oranları ise %40-50'lere ulaşabilmektedir (49). Ciddi organ tutulumu olanların %50'sinde kandidemi saptanamayabilir. Kan kültüründen kandida izole edilmesi her zaman dikkate alınmalı ve gerekli tedavi ve girişimler (örneğin intravasküler kateterin çıkarılması) yapılmalıdır. Kandidemi sıklıkla sepsisin ve organ disfonksiyonunun klinik bulguları ile birliktedir. Kandidemisi olan hastaların temsil ettiği klinik tablo oldukça geniş spektruma sahiptir (1).

VIII.B. Akut Dissemine Kandidoz

Kandidiyazisin bu formu daha çok sitotoksik kemoterapiye veya alta yatan hematolojik maligniteye bağlı nütropeni gelişen hastalarda görülmektedir. Nütropenik hastaların çoğu invazif kandidiyazisin bu şeklinin önemli bir klinik bulgusu olarak göze çarpan eritematöz veya hemorajik, palpe edilebilen bir döküntüye sahiptir ve bu lezyonlar küçük damarlardaki vaskülitte bağlıdır (47).

VIII.C. Kronik Dissemine Kandidoz (Hepatosplenik Kandidoz)

Çoğunlukla kemoterapiye bağlı nütropeni gelişen ve nütropenik dönemde invazif kandidiyazisi olan hastalarda ortaya çıkar. Herhangi bir organ tutulumu olmayabilir, ancak devamlı ateş vardır. Nötrofil sayısı normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Karaciğer ve dalak büyüyebilir;

alkalen fosfataz düzeylerinde artış olup bilgisayarlı batın tomografisinde lezyonlar görülür (1).

IX. Laboratuvar Tanı

Candida türleri flora elemanlarından olduğu için, karşılaşılan en büyük problemlerden birisi örneklerdeki üremelerin klinik anlamının olup olmadığını belirlemektir. Bunun için iyi bir klinik laboratuvar işbirliği olmalıdır (50).

İnvazif kandidiyazisin tanısı kolay değildir çünkü klinik belirti ve bulgular özgüllükten uzak ve laboratuvar testleri çok güvenilir değildir. İnvazif kandidiyazisli olguların ancak %50'sinde kan kültürleri pozitifdir (7-9).

IX.A. Primer İzolasyon

Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) primer izolasyonda en sık kullanılan besiyeridir. Besiyerlerinin bileşimine bakterilerin ve küflerin üremesinin engellenmesi amacıyla eklenen antimikrobikler (sikloheksimid, gentamisin, kloramfenikol gibi) bu besiyerine seçicilik kazandırır. Ayrıca Mycobiotic agar (Difco) gibi ticari olarak hazırlanmış seçici besiyerleri de kullanılabilir. Kültür için alınan örnekler uygun besiyerine ekilerek 26 ve 37 °C'de ayrı ayrı inkübe edilirler. Patojen olanlar genellikle 26 ve 37 °C'de birkaç günde ürerler, 37 °C'de üreyememe saprofitliği gösterir (2,15).

IX.B. İdentifikasyon

Mayaların identifikasyonu morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin kombinasyonuna dayanır. İdentifikasyonda kullanılan yararlı morfolojik özellikler; kolonilerin rengi, hücrelerin büyüklüğü ve şekli, hücrelerin etrafında bir kapsülün varlığı, hif veya yalancı hif oluşturması ve klamidospore üretilmesi. Yararlı biyokimyasal testler ise şekerlerin asimilasyonu ve fermentasyonu ile nitrat asimilasyonudur. Kökenlerin tanımında en hızlı ve güvenilir yöntem germ tüp deneyi ve klamidosporelerin görülmesidir (51).

IX.B.a. Germ tüp (çimlenme borusu) deneyi: İdentifikasyonda ilk basamaktır. Hızlı sonuç veren, basit ve değerli bir testtir. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* kökenlerinin %95-97'si germ tüp oluşturur. *C. tropicalis*'de

yalancı germ tüp görülebilir. Blastospordan orjin alır ve başlangıç noktasında hiç daralma olmayan, uzunluğu boyunca hiç kabarıklık yapmayan bir filament olarak gözlenir. Yalancı germ t pde ise hif ile bağlantısı belirgin olan daha büyük bir blastospor vardır (2).

IX.B.b. Klamidospor oluşumu: Maya hücreleri besince fakir olan ortamlarda yedek besin depolayan klamidosporlar oluştururlar. Gerçek veya yalancı hifin bir yerinde sitoplazma yoğunlaşır, burası hifin çapından daha geniş olacak şekilde şişer ve duvarı kalınlaşır. Hiflerin içinde (ara klamidospor), kenarında (yan klamidospor) veya uçlarında (u klamidospor) gelişebilen, büyük, yuvarlak ve kalın duvarlı bu oluşumlar, açlığa ve diğer şartlara karşı canlılığını koruyabilecek bir uyum sağlarlar (52).

Mısırunlu, pirinçli- Tween 80 agar gibi besiyerlerine ekilerek 25  C'de 72 saat inkübe edilen *C. albicans* izolatlarının %90'dan fazlası karakteristik klamidospor oluşturur ve bu özellik germ tüp oluşumu kadar tipiktir (52,53).

IX.B.c. Karbonhidrat asimilasyon ve fermentasyon testleri:

Asimilasyon, mayaların oksijen varlığında karbon kaynağı olarak spesifik bir karbonhidratı kullanmasını, fermentasyon ise karbonhidratların CO₂ ve etanol üretimiyle sonuçlanan anaerobik kullanımını gösterir. Karbonhidratların fermentasyonu sonucu oluşan asit, besiyerine eklenen fenol kırmızısı gibi pH indikatörleri yardımıyla ortaya çıkan renk değişimleri ile saptanır. Besiyerinin sarı renk olması reaksiyonun pozitifliğini, kırmızı renkte kalması karbonhidratların fermente olmadığını yani reaksiyonun negatifliğini gösterir (2).

IX.B.d. Üreaz Testi: Üreaz enzimi bulunan mikorganizmalar, üreyi amonyak ve karbondioksite parçalarlar. Amonyak alkali ortama sebep olur. Besiyerinde  reme olduğunda, üreaz enziminin varlığı amonyağın sebep olduğu alkali ortamda fenol kırmızısının koyu pembe renge dönüşmesiyle saptanmaktadır. Klinik  nemi olan türlerin büyük çoğunluğu üreaz negatiftir (2).

IX.C. Serolojik Testler

IX.C.a. Antijen saptanması: Kandidiyazis tanısı, antijen saptayarak konulmak istendiğinde, kolonizasyonun hastalıktan ayrılması sıkıntı yaratmaktadır. Kandidiyazisin saptanmasında, mannan ve mannoprotein tanısal belirteçler olarak değeri araştırılmaktadır. Oldukça immünolojik olan mannan, *Candida* türlerinin önemli hücre duvarı içeriklerinden biridir ve enfeksiyon sırasında kana salınır (54).

IX.C.b. Antikor saptanması: Antikor testleri, sistemik kandidiyazis ile kolonizasyonu ayırmada genellikle düşük bir özgüllük gösterirler. Platelia *Candida* özgül antijen ve Platelia *Candida* özgül antikor (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la Coquette, France) kandidiyazisin serolojik tanısında kullanılabilen EIA testleridir (54).

IX.D. Moleküler Tanı Yöntemleri

Dolaşımdaki kandida genomu Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile saptanabilir. Özellikle kandida DNA'sının kantitasyonu yapılarak, kolonizasyon ile derin enfeksiyon ayırımına gidilebilir. PZR ile *Candida* türleri de tanımlanabilmektedir. Ancak, bu yöntemlerde de gerek nükleik asit eldesi ve ileri işlemleri için standardizasyon eksikliği ve gerekse kontaminasyona açık olmaları gibi nedenlerle kan kültürleri ile kıyaslandığında duyarlılıklarında hedeflenen artışa henüz ulaşamamıştır (1).

X. Tedavi

Etkili bir antifungal tedavinin uygulanmasındaki gecikmenin kandidemi ile ilişkili ölüm oranlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (55). Günümüzde, daha az toksik ve daha geniş spektrumu olan yeni antifungal ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Antifungal ajanlar ve etki mekanizmaları tablo 1'de verilmiştir (56).

Tablo-1: Antifungal ajanlar ve etki mekanizmaları (56).

Antifungal ajanlar	Etki mekanizması
Poliyenler (Nistatin, amfoterisin B deoksikolat, lipozomal AB, AB lipid kompleks (ABLC), AB koloidal dispersiyon (ABCD))	Mantar hücre duvarı ergosterolüne bağlanarak hücre duvarı geçirgenliğini artırır ve hücre içi potasyum, magnezyum, şeker ve metabolitlerin kaybı ile hücrenin canlılığını yitirmesine neden olur
Azoller (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol)	Lanosterol 14 α demetilaz enzim inhibisyonu
Allilaminler (naftifin, terbinafin)	Skualen epoksidaz inhibisyonu
Flusitozin	Pirimidin metabolizmasını bozarak mantar hücresindeki DNA, RNA ve protein sentezini engeller
Ekinokandinler	Glukan sentezini inhibe ederek mantarın hücre duvarı sentezini durdururlar

X.A. Poliyenler

Bu grupta amfoterisin B ve nistatin yer alır. Nistatin; topikal tedavide, amfoterisin B ve lipid formülasyonları ise sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Amfoterisin B mantar hücre membranında bulunan başlıca sterol olan ergosterole bağlanarak etki eder. Hücre içindeki potasyum, magnezyum, şekerler ve metabolitlerin hücre dışına sızmasına yol açarak membranın ozmotik bütünlüğünü bozmakta ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Amfoterisin B, patojen mantarların birçoğuna etkili geniş spektrumlu bir ilaçtır. Bu etki spektrumu *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, *Mucor* türleri, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis*'in birçok kökenini kapsar. *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. krusei* ve *Aspergillus terreus* gibi bazı türler amfoterisin B'ye karşı azalmış duyarlılığa veya potansiyel dirence sahip olabilir. Amfoterisin B'nin en önemli

yan etkisi nefrotoksisite olup, tedavi sırasında ateş, titreme, miyalji, hipotansiyon, bronkospazm ve tromboflebit gelişebilir. Amfoterisin B deoksikolat, nefrotoksik olduğundan lipid formülasyonları geliştirilmiştir. Lipid formülasyonların avantajı, nefrotoksisite başta olmak üzere yan etkilerinin önemli ölçüde azaltılmış olmasıdır (56).

X.B. Azoller

Bu grup içerisinde imidazoller ve triazoller bulunur. Sitokrom P450 14- α demetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini engellerler. Azol halkasında iki ya da üç nitrojen bulunmasına göre imidazoller (örn. ketokonazol) ve triazoller (örn. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol) olarak sınıflandırılırlar. İmidazoller daha çok yüzeysel mikozların, triazoller ise özellikle sistemik mikozların tedavisinde kullanılırlar. İkinci kuşak azoller (birinci kuşak triazoller) olan flukonazol ve itrakonazol klinik olarak etkin ve güvenli olduğundan sıklıkla amfoterisin B'nin terapötik alternatifi olmuşlardır. Bunlar çeşitli funguslar tarafından meydana gelen invazif enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Çok yaygın kullanılmaları, azollere direnç gelişimi problemini ortaya çıkarmıştır. Yeni üçüncü kuşak azoller (ikinci kuşak triazoller) geniş etki spektruma ve düşük toksisiteye sahiptir. Etki mekanizmaları benzer olan bu triazoller, flukonazole dirençli ve duyarlı funguslara güçlü bir antifungal etki göstermektedirler. İkinci kuşak triazol bileşikleri, vorikonazol, posakonazol ve ravukonazoldür. Flukonazol, birçok *Candida* türüne ve *C. neoformans*'a etkilidir. *C. krusei* ise flukonazole doğal dirençlidir. *C. glabrata* suşlarının duyarlılığı değişken olup bazıları flukonazole doza bağımlı duyarlı iken, yaklaşık %15 kadarı gerçek direnç göstermektedir. Bu türlerin dışında da, her *Candida* türü içinde flukonazole dirençli suşların var olması mümkündür. Özellikle, AIDS'lilerde uzun süreli flukonazol profilaksisi ile *C. albicans* suşlarında bile flukonazole direnç gelişebilir (56).

X.C. Ekinokandinler

Kimyasal olarak modifiye edilmiş mantar molekülleri olup kaspofungin, mikafungin ve anidulafungini içerir. Memeli hücrelerinde bulunmayan ve mantar hücre duvarının esas bileşeni olan β -(1,3)-D-glukan sentezini inhibe ederek mantar hücre duvarı sentezini durdururlar. *Candida* türlerine karşı fungisidal etki gösterdiği saptanmıştır. Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans* ve zigomiçetlere etkileri yoktur (56).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

1 Mayıs 2011- 28 Şubat 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (UÜ SUAM) erişkin kliniklerinden gönderilen, kan kültürlerinde sadece kandida üremesi olan 50, bakteri ve kandida üremesi olan (polimikrobiyal) 14 olmak üzere toplam 64 kandidemi hastası serum sitokin düzeyleri ölçülmek üzere çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan kandidemi tanısı konulduğunda kandida kolonizasyonunu saptamak için rektal sürüntü, idrar, orofarenks sürüntüsü, entübe ise trakeal aspirat (TAS) veya balgam kültürleri alındı.

Kontrol grubu olarak, kandidemilerle karşılaştırma yapmak üzere bakteriyemisi olan 30 hasta ve enfeksiyonu olmayan 27 kişi (kan merkezine donör adayı olarak başvuran ek hastalığı bulunmayan 20 sağlıklı kişi, elektif cerrahi için hastaneye yatırılan 7 kişi) alındı.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden alınan yaklaşık 10 cc venöz kan 5 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra ependorf tüpüne konulan serumlar çalışma gününe kadar -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü bu serumlar oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile IL-23, IL-17A, TGF- β , IL-1 β , IL-10 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü. Seroloji laboratuvarında CRP, PCT, SAA düzeyleri ölçüldü. Ayrıca serumda *Candida* mannan Ag ve anti-mannan antikorlarına bakıldı.

Hastalarda altta yatan hastalığın derecesinin belirlenmesi için; klinik hastalarında Charlson indeksi ve yoğun bakım hastalarında fizyolojik durum ve kronik hastalıklar skorlaması (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II- APACHE II) ile hastalar değerlendirildi (57,58).

Laboratuvar incelemeleri açısından; ilk pozitif kan kültürünün alındığı güne ait laboratuvar değerleri esas alındı.

Kandidemi hastalarında ilk pozitif kan kültüründen önceki TPN, immünsüpresif tedavi durumu kaydedildi. Nozokomiyal enfeksiyon tanımı Center for Disease Control and Prevention'ın (CDC) tanımları doğrultusunda belirlendi (59). Ayrıca; kandidemi etkeninin türü, başlanan antifungal tedavinin cinsi, başlanma zamanı (üreme saptandıktan kaç gün sonra/kan kültürü alındıktan kaç gün sonra), hangi antifungal tedavinin başlandığı, antifungal ilaç dozu kaydedildi. Kandidemi gelişiminden sonraki ilk 28 gün içindeki mortalite oranları hesaplandı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay ve çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilerek, onam alındı (22 Nisan 2011 tarih ve 2011-9/16 no' lu karar).

Kan Kültürü Alınması ve Bakteri İdentifikasyonu

Klinisyen tarafından sepsis olduğundan şüphelenilen hastalardan, UÜ-SK Kan Kültürü Alınması Talimatı'na (Doküman kodu: TA-EÖK-37) uygun olarak farklı venlerden, 5-30 dakika ara ile 2 veya 3 kan kültürü örneği alındı.

Kan kültür şişesi olarak BACTEC PLUS (+) Aerobic/F (BD, Sparks, MD, ABD) kullanıldı. Her bir kan kültür şişesi için 8-10 mL kan alındı. Kan kültür şişelerinin oda ısısında iki saat içinde laboratuvara ulaştırılmasına özen gösterildi.

Kan kültüründen bakteri izolasyonu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakterioloji Laboratuvarında (BACTEC 9240 Becton Dickinson, INC, Sparks, MD, kan kültür sistemi) yapıldı. Burada şişedeki pH değişimleri cihaz tarafından yedi gün boyunca her 10 dakikada bir kaydedildi. Pozitif sinyal alınan şişelerden %5 koyun kanlı agara pasaj yapıldıktan sonra 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Oluşan koloniler Gram boyama özelliğine göre ilgili otomatik identifikasyon paneline (BD Phoenix™ PMIC/ID-70 ve BD Phoenix™ NMIC/ID-99) 0,5 McFarland bulanıklık oluşacak şekilde aktarıldı. Paneller Phoenix™ 100 BD sisteminde inkübe edildi ve değerlendirildi.

Kandida İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Kan kültüründen kandida izolasyonu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakteriyoloji Laboratuvarında (BACTEC 9240 Becton Dickinson, INC, Sparks, MD, kan kültür sistemi) yapıldı. Üreme saptandıktan sonra saf kültür olarak elde edilen mayalar çimlenme deneyi, mısır unu-Tween 80 agardaki mikroskopik görünümleri, kromojenik besiyerindeki koloni rengi ve API-32C system (Bio-Merieux, Fransa) kiti kullanılarak tür düzeyinde adlandırıldı. Kolonizasyon saptamak için alınan örnekler Brain-Heart-Agar (BHA), Inhibitory-Mold Agar (IMA), E-Sabouraud-Dekstroz-Agar'a (E-SDA) ekildi. Maya kolonileri çimlenme borusu testi, klamidospore oluşumu ve karbonhidrat asimilasyon testleri (API32 C; Biomerieux, Fransa) ile tür düzeyinde tanımlandı.

Serum *Candida* Ag Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda *Candida* Ag düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Platelia™ *Candida* Ag Plus ELISA kiti; Bio-Rad ®) kullanıldı.

Testin çalışma prensibine göre; tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık yarım saat önce buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına (18°C-25°C) getirildi. İlk işlem olarak, oluşmuş immün kompleksleri çözmek için 300 µl örnek 100 µl EDTA solüsyonu ile karıştırıldı. Sekiz dakika 100°C'de inkübe edildikten sonra 10.000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant başka bir tüpe alınarak işleme hazır hale getirildi. Sıçanlardan elde edilmiş monoklonal anti-mannan EBCA1 antikoru ile kaplı ELISA plağının çukurlarına, 100 µl hazırlanmış örnekler eklendi. Daha sonra peroksidaz ile işaretli konjugat (anti-mannan EBCA1 antikoru) da çukurlara 100 µl olacak şekilde eklendi ve 90 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra beş kez yıkama yapıldı. Yıkama aşamasından sonra plakların içine 200 µl kromojen-substrat solüsyonu eklendi ve 30 dakika karanlıkta oda ısısında bekletildi. 100 µl durdurma solüsyonu ile reaksiyon durdurulduktan sonra sonuçlar 450/620 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Her çalışmada pozitif, negatif ve cut-

off kontroller kullanıldı. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum *Candida* Ab Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda *Candida* Ab düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Platelia™ *Candida* Ab Plus ELISA kiti; Bio-Rad ®) kullanıldı.

Testin çalışma prensibine göre; *Candida albicans*'dan arındırılmış mannan ile hassaslaştırılmış ELISA plağının çukurlarına, dilüe edilmiş hasta serumları ve bir negatif kontrole beraber artan oranlarda anti-mannan antikoru içeren kontroller konuldu. Kontroller ve dilüe edilmiş hasta serumları konduktan sonra üzeri kapatılarak 37°C'da 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 4 kez yıkama yapıldı. Yıkama sonunda peroksidaz ile işaretli konjugat (anti-human konjugat) 200 µl tüm kuyulara eklendi. Üzeri kapatılarak ve 37°C'da 60 dakika inkübe edildi. Tekrar 4 kez yıkama yapıldı. Bütün kuyucuklara 200 µl substrat solüsyonu dağıtılarak karanlıkta oda ısısında yarım saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak için, bütün kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu ilave edildi.

Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450/620 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre UA/ml cinsinden hesaplandı.

Serum TGF- β Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda TGF-β düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human TGF- β1 ELISA kiti; Boster İmmunoleader ®) kullanıldı.

Testin çalışma prensibine göre; örneklerde TGF-β inaktif bulunduğundan önce 50 µl seruma, 25 µl solüsyon A (1N HCL) ve 10 dakika sonra 20 µl solüsyon B (1.2N NaOH/0.5M HEPES) eklendi.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (1000- 500- 250- 125- 62,5- 31,25- 15,6 pg/ml). 100 µl serum ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtıldı. 90 dakika 37°C'de inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 100'er mikrolitre biyotin işaretli anti-human TGF- β solüsyon (1/100 oranında) plağa dağıtıldı. Bir saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 3 kez 300 μ l PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 1/100 oranında yarım saat önceden hazırlanıp 37°C'de bekletilmiş olan avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er mikrolitre dağıtılıp yarım saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 5 kez 300 μ L PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 37°C'de yarım saat bekletilmiş olan TMB substrat solüsyonundan 90 μ l kuyulara pipetlenip yarım saat karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd. Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler dilüsyon faktörü (x2) ile çarpıldı ve sonra standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu serum TGF- β düzeyleri pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum IL-23 Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda IL-23 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human IL-23 ELISA kiti; OmniKine®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (8000-4000- 2000- 1000- 500- 250- 125- 62,5 pg/mL). 100 μ l serum (1/2 serum dilüent solüsyonu ile sulandırıldı) ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtıldı. Plağın üstü kapatıldı. 2 saat oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 400 μ l yıkama solüsyonu ile 5 kez 5'er dakika yıkama yapıldı. 100'er μ l biyotin işaretli antikor solüsyonu (1/180 oranında) plağa dağıtıldı. İki saat oda ısısında inkübe edildi. Tekrar inkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 400 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez 5'er dakika yıkama yapıldı. Yıkama sonunda 100'er μ l HRP- Streptavidin konjugatı pipetlenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak yıkama işlemi tekrarlandı. Bütün kuyucuklara 100 μ l substrat solüsyon dağıtılarak karanlıkta

oda ısısında yarım saat inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak için, bütün kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu ilave edildi. Kuyucuklardaki mavi renkli sıvının sarı renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd., Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler dilüsyon faktörü ile (x2) çarpıldı ve sonra standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu serum IL-23 düzeyleri pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum IL-17 Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda IL-17 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human IL-17 ELISA kiti; Boster İmmunoleader®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (2000-1000- 500- 250- 125- 62,5- 31,2 pg/ml). 100 µl serum ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtılarak 90 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak ve 100'er µl biyotin işaretli anti-human IL-17 solüsyonu (1/100 oranında) eklenerek bir saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 3 kez 300 µl PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 1/100 oranında yarım saat önceden hazırlanıp 37°C'de bekletilmiş olan avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er mikrolitre eklenip yarım saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 5 kez 300 ul PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 37°C'de yarım saat bekletilmiş olan TMB substrat solüsyonundan 90 µl kuyulara pipetlenip yarım saat karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. Reaksiyonu durdurmak için, bütün kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu ilave edildi. Kuyucuklardaki mavi renkli sıvının sarı renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd., Männedorf, İsviçre) okundu. Optik

okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum TNF- α Düzeylerinin llmesi

Serumda TNF- α düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human TNF- α ELISA kiti; AssayMax [®]) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (10000-5000-2500-1250-625-313-156-0 pg/ml). 50 μ l serum ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtılarak 2 saat oda ısısında inkübe edildi. Inkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak kit prospektüsüne göre hazırlanmış 200 μ l yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. 50 μ l biyotin işaretli anti-human TNF- α solüsyonu (1/50 oranında) eklenip iki saat inkübe edildi. Inkübasyon sonunda beş kez yıkama işlemi tekrarlandı. 1/100 oranında olan streptavidin-peroksidaz kompleksi 50'şer μ l dağıtılıp yarım saat inkübe edildi. Inkübasyon sonunda beş kez yıkama işlemi tekrarlandı. Yıkama sonunda substrat solüsyonundan 50 μ l kuyucuklara pipetlenip 20 dakika karanlıkta inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. Inkübasyon sonunda 50'şer μ l durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Kuyucuklardaki mavi renkli sıvının sarı renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise[™], Tecan Grup Ltd., Mnnedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum IL-1 β Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda IL-1 β düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human IL-1 β ELISA kiti; Boster İmmunoleader ®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (250-125- 62,5- 31,2- 15,6- 7,8- 3,9- 0 pg/ml). 100 μ l serum (1/2 serum dilüent solüsyon ile sulandırıldı) ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtılarak 90 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 100'er μ l biyotin işaretli anti-human IL-1 β solüsyonu eklendi (1/100 oranında) ve bir saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 3 kez 300 μ l PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 1/100 oranında yarım saat önceden hazırlanıp 37°C'de bekletilmiş olan avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er μ l dağıtılıp yarım saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 5 kez 300 μ l PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 37°C'de yarım saat bekletilmiş olan TMB substrat solüsyonundan 90 μ l kuyulara pipetlenip yarım saat karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. İnkübasyon sonunda 100'er μ l durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Kuyucuklardaki mavi renkli sıvının sarı renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd., Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler dilüsyon faktörü (x2) ile çarpıldı ve daha sonra standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu serum IL-1 β düzeyleri pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum IL-10 Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda IL-10 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human IL-10 ELISA kiti; Boster İmmunoleader ®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (500-250- 125- 62,5- 31,2- 15,6- 7,8- 0 pg/ml). 100 μ l serum (1/2 serum dilüent solüsyon ile sulandırıldı) ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtılarak 90

37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 100'er mikrolitre biyotin işaretli anti-human IL-10 solüsyonu (1/100 oranında) eklendi ve bir saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 3 kez 300 uL PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 1/100 oranında yarım saat önceden hazırlanıp 37°C'de bekletilmiş olan avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er mikrolitre eklenip yarım saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 5 kez 300 uL PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. 37°C'de yarım saat bekletilmiş olan TMB substrat solüsyonundan 90 uL kuyulara pipetlenip yarım saat karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak için, bütün kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu ilave edildi. Kuyucuklardaki mavi renkli sıvının sarı renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd., Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler dilüsyon faktörü (x2) ile çarpıldı ve standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu serum IL-10 düzeyleri pg/ml cinsinden hesaplandı.

CRP, Serum Amiloid A (SAA) ve PCT Düzeylerinin Ölçülmesi

Hastalarda ve kontrol gruplarında CRP ve SAA düzeyleri nefelometrik metodla (Siemens BNII, Cardiophase, Almanya), PCT düzeyleri ise VIDAS cihazında (Bio Merieux) sandviç ELISA kiti (BRAHMS PCT kiti) kullanılarak ve tek adımlı ELISA yöntemini floresan okuma ile kombine ederek ölçüldü.

Kandidemi Gelişen Hastalarda Kolonizasyonun Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm hastalarda kandidemi tanısı konulduğunda farklı anatomik bölgelerden kandida kolonizasyonunu saptamak için kültür alındı. Rektal sürüntü, idrar, orofarenks sürüntüsü, balgam kültürü ve entübe ise trakeal aspirat (TAS) kültürü alındı. Geleneksel yöntemler ile tür tayini yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher'in genelleştirilmiş kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Serum sitokin düzeylerine ait kesim noktası belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmış olup eğri altında kalan alan, ilgili duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 20 programında yapılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya; 25 (%50) kadın, 25 (%50) erkek olmak üzere toplam 50 kandidemi olgusu, 6 (%20) kadın, 24 (%80) erkek toplam 30 bakteriyemi olgusu ve 6 (%43) kadın, 8 (%57) erkek olmak üzere toplam 14 polimikrobiyal (kan kültüründe aynı anda kandida ve bakteri üremesi olan) sepsis olgusu dahil edildi. Median yaş değeri kandidemi grubunda 60 (19-81) yıl, bakteriyemi grubunda 60 (24-92) yıl olup, polimikrobiyal sepsis grubunda 63 (18-87) yıl olarak bulundu. Sağlıklı kontrol grubunun ise median yaş değeri 36 (20-79) yıl bulundu. Kandidemi ve bakteriyemi grubunda sağlıklı kontrollere göre yaş daha yüksek idi (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Kandidemi olgularının %44'ü ($n=22$), bakteriyemi olgularının %90'ı ($n=27$), polimikrobiyal olguların ise %64,3'ü ($n=9$) yoğun bakımda yatmakta idi. Bakteriyemi grubunda kandidemi ve polimikrobiyal gruba göre yoğun bakımda yatan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,039$). Dahili kliniklere yatan hasta sayısında gruplar arasında fark yoktu ($p=0,080$). Kandidemi olgularının %24'ü ($n=12$) cerrahi kliniklerde yatmakta iken, çalışmaya alınan bakteriyemi hastalarından cerrahi kliniklerde yatan yoktu. 50 kandidemi hastasının 11'i, 30 bakteriyemi hastasının 11'i ve 14 polimikrobiyal hastanın 8'i ilk 28 günde ölmüştü. 28 günlük mortalite, polimikrobiyal hastalarda sadece kandidemisi olanlara göre daha yüksek idi ($p=0,019$). Fakat bakteriyemi ile polimikrobiyaller arasında ($p=0,341$) ve kandidemi ile bakteriyemi arasında ($p=0,244$) 28 günlük mortalitede fark yoktu. Üç grubun hastanede yatış süreleri arasında da fark saptanmadı ($p=0,249$). İlk pozitif kan kültürü alınmasından çalışma için serum örneği alınana kadar geçen süre ortanca değeri (minimum-maksimum) kandidemik grupta 3 (1-9), polimikrobiyal grupta 3 (2-8) olarak saptandı. İki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,940$). Ayrıca örnek alınana kadar 8 ve 9 gün geçen olgular antifungal tedavi almamakta idi. Bakteriyemik olguların ise tümünde kan kültürü ile serum örneği eş zamanlı alınmıştı. Grupların

demografik özellikleri tablo- 2 ve 3' de, altta yatan hastalıkları ise tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kandidemi (n=50)	Bakteriyemi (n=30)	Polimikrobiyal (n=14)	Sağlıklı (n=27)	p***
Hastalar	50 (41)	30 (25)	14 (12)	27 (22)	-
Kadın	25 (50)	6 (20)	6 (43)	5 (19)	0,009
Erkek	25 (50)	24 (80)	8 (57)	22 (82)	0,009
Yaş	60 (19-81)	60 (24-92)	63 (19-87)	36 (20-79)	0,002
28. gün mortalitesi	11 (22)	11 (36,7)	8 (57,1)	-	0,036
Yattığı Klinik/YB	22 (44)	27 (90)	9 (64,3)	-	<0,001
Yattığı Klinik/ Dahili	16 (32)	3 (10)	4 (29)	-	0,080
Yattığı Klinik, Cerrahi	12 (24)	0 (0)	1 (7,1)	-	0,004
Sepsis atağına kadar yatış süresi (gün)	17,5 (2-98)	11 (1-95)	17,5 (2-173)	-	0,249
Serum alımı için geçen süre*	3 (1-9)	-**	3 (2-8)	-	0,940

*İlk pozitif kan kültürü alınmasından çalışma için serum örneği alınana kadar geçen süre.

**Kan kültürü ile serum örneği eş zamanlı alındı.

Veriler n (%) ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

*** Dört grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri

Tablo- 3: Demografik özelliklerde anlamlı olan parametrelerin p değerleri.

	KB *	KP	BP	KS	BS	PS
Erkek	0,015	0,864	0,152	0,013	0,845	0,140
Yaş	0,390	0,791	0,801	<0,001	<0,001	0,086
Mortalite	0,244	0,019	0,341	**-	-	-
Yattığı Klinik/YB	<0,001	0,298	0,025	-	-	-
Yattığı Klinik/ Cerrahi	0,002	0,265	0,318	-	-	-

* KB: Kandidemi-Bakteriyemi

KP: Kandidemi-Polimikrobiyal sepsis

KS: Kandidemi-Kontrol

BP: Bakteriyemi-Polimikrobiyal sepsis

BS: Bakteriyemi-Kontrol

PS: Polimikrobiyal sepsis-Kontrol

**Sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırma yapılmadı.

Tablo 4: Olguların altta yatan hastalıkları.

Altta Yatan Hastalık	Kandidemi (n=50)	Bakteriyemi (n=30)	Polimikrobiyal (n=14)
KOAH ve Diğer Akciğer Hastalıkları	7	2	2
Akciğer Malignitesi	1	4	-
Travma	2	2	1
Serebrovasküler Hastalık	3	6	1
Yanık	1	1	1
Karaciğer/Safra Kesesi Hastalığı	2	3	-
GÜS Malignitesi	3	1	-
KKY/ Koroner Arter Hastalığı	5	5	2
Renal Yetmezlik	-	2	-
Hepatobilier Malignite	4	1	1
Hematolojik Malignite	1	1	-
Böbrek transplantasyonu	-	1	-
GİS Malignitesi	8	1	2
Pankreatit	2	-	-
Enfeksiyon (kandidemi dışında)	2	-	1
Ateşli Silah Yaralanması	2	-	-
Mezenter Arter İskemisi	3	-	-
SSS malignitesi	1	-	2
Nozofarenk ca	2	-	-
KC transplantasyonu	1	-	-
Kemik tümörü	-	-	1

Santral venöz kateter bulunması ve immünsüpresif tedavi kullanımı açısından üç grup arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,283$, $p=0,184$). Kandidemi grubunda bakteriyemi ve polimikrobiyal grubuna göre abdominal cerrahi geçirme oranı daha yüksek idi (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,037$). Antibiyotik kullanımı ve kolonizasyon ise kandidemi ve polimikrobiyal grupta bakteriyemi grubuna göre daha yüksek idi (sırasıyla, $p=0,001$, $p=0,001$). Olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

Tablo- 5: Hasta ve kontrol gruplarında risk faktörlerinin karşılaştırması.

	Kandidemi (n=50)	Bakteriyemi (n=30)	Polimikrobiyal (n=14)	p*
TPN (%)	43 (86)	9 (30)	7 (50)	<0,001
SVK (%)	42 (84)	26 (86,7)	14 (100)	0,332
Renal Yetmezlik (%)	2 (4)	3 (10)	5 (35,7)	0,006
Abdominal Cerrahi (%)	25 (50)	0 (0)	2 (14,3)	<0,001
Antibiyotik kullanımı (%)	47 (94)	15 (50)	14(100)	<0,001
İmmünsüpresif Tedavi (%)	8 (16)	10 (33,3)	4 (28,6)	0,184
Charlson morbidite indeksi ≥ 4 (%)	11 (39,3)	0 (0)	2 (40)	0,690
APACHE II ≥ 20 (%)	9 (40,9)	12 (44,4)	8 (88,9)	0,042
Kandida kolonizasyonu (%)	42 (85,7)	3 (10)	13 (92,9)	<0,001

TPN: Total parenteral nütrasyon, SVK: Santral venöz kateter

*Üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri

Tablo- 6: Risk faktörlerinde fark olan parametrelerin p değerleri.

	KB	KP	BP
TPN	0,001	0,008	0,343
Renal Yetmezlik	0,357	0,004	0,086
Abdominal Cerrahi	<0,001	0,037	0,096
Antibiyotik kullanımı	0,001	1,00	0,001
APACHE II \geq 20	0,966	0,020	0,026
Kolonizasyon	0,001	0,671	0,001

TPN: Total parenteral nütrisyon, KB: Kandidemi-Bakteriyemi, KP: Kandidemi-Polimikrobiyal sepsis, BP: Bakteriyemi-Polimikrobiyal sepsis

Çalışmaya alınan kandidemili hastalardaki etkenlerin türlere göre dağılımı tablo 7'de verilmiştir. Bu hastalarda *C. albicans* en sık izole edilen tür olarak saptandı. Bunu sırasıyla *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* izlemekteydi.

Tablo-7: Kandidemi etkenlerinin türlere göre dağılımı.

Mikroorganizma	n (%)
<i>C. albicans</i>	19 (38)
<i>C. parapsilosis</i>	11 (22)
<i>C. glabrata</i>	10 (20)
<i>C. tropicalis</i>	5 (10)
<i>C. kefyr</i>	2 (4)
<i>C. dubliniensis</i>	1 (2)
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	1 (2)
<i>C. kefyr</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1 (2)
Toplam	50 (100)

Çalışmaya alınan bakteriyemi hastalarındaki etkenlerin dağılımı tablo 8’de verilmiştir. Bu hastalarda en sık izole edilen etken *Acinetobacter baumannii* idi. Ayrıca polimikrobiyal hastalardaki etkenler de tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo-8: Bakteriyemi hastalarındaki etkenlerin dağılımı.

Mikroorganizma	n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11(31)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (13,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (13,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (5,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (5,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (5,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (5,5)
<i>Staphylococcus capitis</i>	2 (5,5)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (5,5)
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	2 (5,5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2,7)
Toplam	36* (100)

*6 hastada birden fazla etken

Tablo-9: Polimikrobiyal hastalardaki etkenlerin dağılımı.

Mikroorganizma	n (%)
<i>C. albicans</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	2 (14,2)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	1 (7,15)
<i>C. kefir</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	1 (7,15)
<i>C. glabrata</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1 (7,15)
<i>C. albicans</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (7,15)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (7,15)
<i>C. albicans</i> + <i>E. coli</i>	1 (7,15)
<i>C. albicans</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (7,15)
<i>C. albicans</i> + <i>Staphylococcus hominis</i>	1 (7,15)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (7,15)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (7,15)
<i>C. albicans</i> + <i>Staphylococcus capitis</i>	1 (7,15)
<i>C. glabrata</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (7,15)
Toplam	14 (100)

Serum Sitokin Düzeyleri

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ve sağlıklı kontrol arasındaki serum IL-23 düzeyleri değerlendirildiğinde, kandidemi grubunda IL-23'ün bakteriyemik sepsis ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (sırasıyla, $p=0.034$, $p<0.001$). Kandidemi ile polimikrobiyal sepsis grubu karşılaştırıldığında IL-23 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,626$). Polimikrobiyal sepsis ile bakteriyemik sepsis grubu karşılaştırıldığında IL-23 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,182$). Sağlıklı kontrol grubunda bakteriyemi, kandidemi ve polimikrobiyal sepsis grubuna göre IL-23 düzeyleri düşük bulundu ($p<0.001$) (tablo-10 ve 11).

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki serum IL-17 düzeyleri değerlendirildiğinde, kandidemi grubunda IL-17'nin bakteriyemik sepsis ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (sırasıyla $p=0,019$, $p=0.005$). Polimikrobiyal sepsis grubu ile kandidemi grubu karşılaştırıldığında, IL-17 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,768$). Polimikrobiyal sepsis grubu ile bakteriyemik sepsis grubu karşılaştırıldığında, polimikrobiyal sepsis grubunda bakteriyemik sepsis grubuna göre IL-17 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p=0,024$). Bakteriyemik sepsis grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IL-17 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,330$) (tablo-10 ve 11).

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis, polimikrobiyal sepsis ve sağlıklı kontrol arasındaki serum TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde, TNF- α düzeyleri açısından dört grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,185$) (tablo-10 ve 11).

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ve polimikrobiyal sepsis grubu arasındaki serum IL-1 β düzeyleri değerlendirildiğinde, üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,144$, $p=0,498$). Kandidemi, ile bakteriyemik sepsis grubunda IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Polimikrobiyal sepsis grubu, kandidemi ve bakteriyemik sepsis grubu ile karşılaştırıldığında, IL-1 β düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,498, p=0,668) (tablo-10 ve 11).

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ve polimikrobiyal sepsis grubu arasındaki serum IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde, anlamlı fark saptanmadı (p=0,385, p=0,508). Kandidemi, bakteriyemik sepsis ve polimikrobiyal sepsis grubunda IL-10 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (sırasıyla, p<0,001, p<0,001, p< 0,001) (tablo-10 ve 11).

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ve sağlıklı kontrol arasındaki serum TGF- β düzeyleri değerlendirildiğinde, kandidemi grubunda TGF- β 'nin bakteriyemik sepsis ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (p=0,003, p= 0.014). Kandidemi grubu ile polimikrobiyal sepsis grubu karşılaştırıldığında, TGF- β düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,408). Ayrıca polimikrobiyal sepsis grubu ile bakteriyemik sepsis grubu karşılaştırıldığında TGF- β düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,096). Bakteriyemik sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre de TGF- β düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,306) (tablo-10 ve 11).

Kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis arasındaki SAA düzeyleri değerlendirildiğinde, bakteriyemik sepsis grubunda SAA'nın kandidemi grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (p=0,007). Polimikrobiyal sepsis grubu ile bakteriyemik sepsis grubu karşılaştırıldığında, SAA düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,078). Bakteriyemik sepsis grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SAA düzeyleri açısından bakteriyemik sepsis grubunda SAA'nın sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (p<0.001). Polimikrobiyal sepsis grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SAA düzeyleri açısından polimikrobiyal sepsis grubunda SAA'nın sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı (p<0.001). Kandidemi grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SAA düzeyleri açısından kandidemi grubunda SAA'nın

sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p < 0.001$) (tablo-10 ve 11).

CRP ve PCT düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunda serumda ölçülemeyecek düzeyde olduğundan, karşılaştırmalar bu iki parametre için üç grup arasında yapıldı (kandidemi, bakteriyemik sepsis, polimikrobiyal sepsis). Üç grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,109$) (tablo-10 ve 11).

PCT düzeyleri açısından kandidemi ile bakteriyemik sepsis grubu karşılaştırıldığında, bakteriyemik sepsis grubunda kandidemi grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p < 0.001$). Polimikrobiyal sepsis grubu, bakteriyemik sepsis grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı fark saptanmadı ($p=0,416$). Polimikrobiyal sepsis grubu, kandidemi grubu ile karşılaştırıldığında, polimikrobiyal sepsis grubunda kandidemi grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p=0,006$) (tablo-10 ve 11).

MBL düzeyleri tüm gruplarda 1000 pg/mL'nin üzerinde saptandı. Bu nedenle karşılaştırma yapılmadı.

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında serum sitokin düzeylerini karşılaştırılması.

	Kandidemi (n=50)	Bakteriyemi (n=30)	Polimikrobiyal Sepsis (n=14)	Kontrol (n=27)	p*
IL-23 (pg/ml)	99,9 (27,3-1593,8)	58,1 (2,9-637,3)	93 (16,9-2202,5)	0 (0-6721)	<0,001
IL-17 (pg/ml)	0 (0-611,6)	0 (0-103,8)	12,4 (0-263,1)	0 (0-157,4)	0,004
TNFα (pg/ml)	0 (0-406)	0 (0-129)	0 (0-261)	0 (0-84)	0,185
IL-1β (pg/ml)	12,1 (0-78,5)	9,3 (1,9-60,4)	12,6 (0-59)	4,02 (0-15,6)	<0,001
IL-10 (pg/ml)	55,07 (14,1-683,08)	46,1 (0-1232,2)	73,8 (7-575,3)	3,7 (0-55,9)	<0,001
TGF-β (pg/ml)	900,7 (258,2- 2835,06)	552,5 (118-2690,7)	829,8 (243,5-1706,6)	744,4 (298,8-1481,2)	0,007
PCT (ng/ml)	0 (0-35)	3 (0-109)	7 (0-108)	-	<0,001
CRP (mg/dl)	10 (2-20)	12,5 (1-33)	11,5 (2-28)	-	0,109

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

CRP, PCT, IL-10, IL-1 β , SAA ve TGF β düzeyleri için 1 hastada serum örneği yetmediğinden bu sitokinlerde n=49'dur.

*Dört grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri

Tablo 11: Tablo 10'da verilen sitokin düzeylerinde anlamlı olan parametrelerin ikili karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri.

	IL-23	IL-17	IL-1β	IL-10	TGF-β	SAA	PCT
G1-2*	0,034	0,019	0,144	0,385	0,003	0,007	<0,001
G1-3*	0,626	0,768	0,498	0,508	0,408	0,760	0,006
G1-4*	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	0,014	<0,001	-**
G2-3*	0,182	0,024	0,668	0,326	0,096	0,078	0,416
G2-4*	<0,001	0,330	<0,001	<0,001	0,306	<0,001	-**
G3-4*	<0,001	0,026	0,003	<0,001	0,257	<0,001	-**

*G1-2: Kandidemi-Bakteriyemi

G1-3: Kandidemi-Polimikrobiyal sepsis

G1-4: Kandidemi-Kontrol

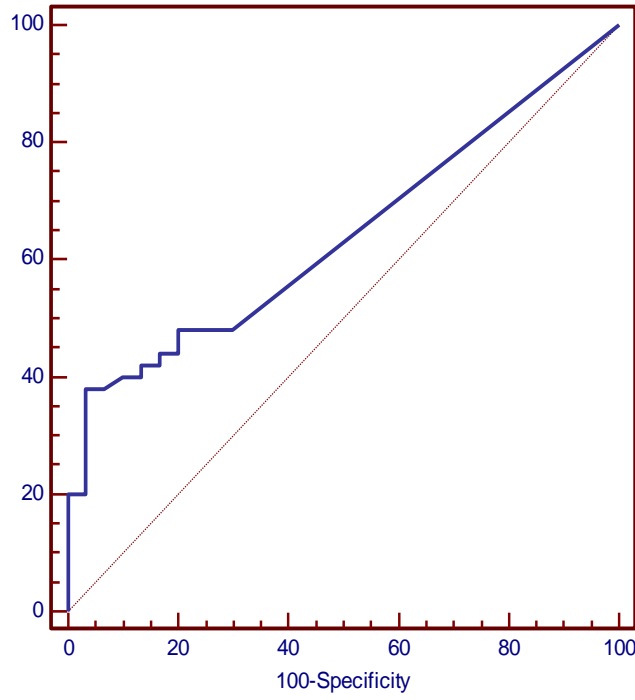
G2-3: Bakteriyemi-Polimikrobiyal sepsis

G2-4: Bakteriyemik sepsis-Kontrol

G3-4: Polimikrobiyal sepsis-Kontrol

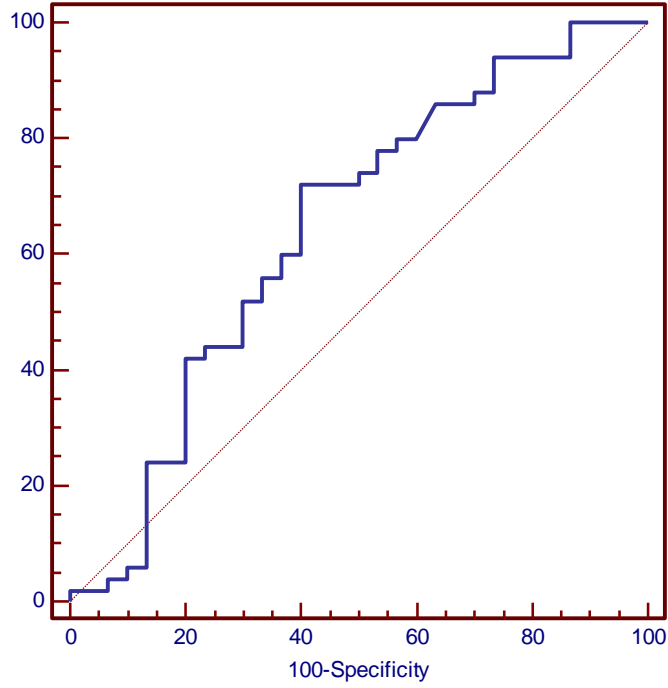
**Sağlıklı kontrol grubunda serumda ölçülemeyecek düzeyde olduğundan karşılaştırmalar kontrol grubunda yapılamadı.

Proinflamatuvar sitokin olarak IL-1 β , TNF- α , IL-17 ve IL-23'ün kandidemi tanısında kullanılabilecek yeni bir test olarak kabul edilip edilemeyeceği araştırıldı. Bu doğrultuda IL-17'nin kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis grubunu ayırabilmedeki performansı incelendiğinde, IL-17 testi için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) =0,640 olarak bulundu (p=0,024). IL-17 düzeyleri için eşik değeri >38,79 pg/ml olarak alındığında, duyarlılığı %38 (%95 güven aralığı=24,7- 52,8) ve özgüllüğü %96,6 (%95 güven aralığı=82,7-99,4) olarak saptandı (şekil-3).



Şekil 3: IL-17 için ROC eğrisi

IL-23 testi için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) =0,642 olarak bulundu ($p=0,022$). IL-23 testi için eşik değeri $>59,97$ pg/ml olarak alındığında, duyarlılığı %72 (%95 güven aralığı=57,5- 83,8) ve özgüllüğü %60 (%95 güven aralığı=40,6-77,3) olarak saptandı (şekil-4).

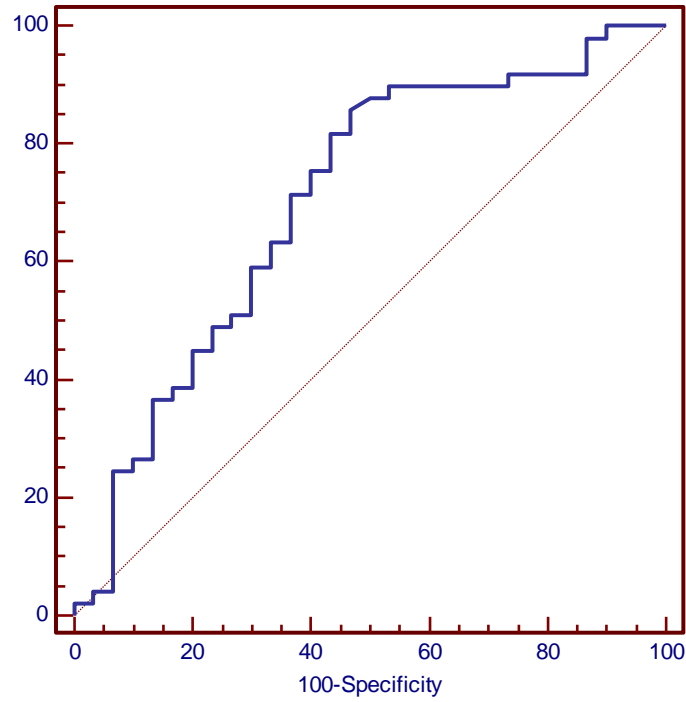


Şekil 4: IL-23 için ROC eğrisi

IL-1 β ve TNF- α testi için ROC analizi sonucunda anlamlı bir eşik değeri bulunamadı ($p=0,128$, $p=0,706$). Buna göre IL-1 β ve TNF- α testinin, kandidemi grubu ile bakteriyemi grubunu ayırmadaki performansı yeterli değildir.

Antiinflamatuvar sitokin olarak IL-10 ve TGF- β 'nın kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ayırabilmedeki performansı incelendiğinde; IL-10 testi için ROC analizi sonucunda anlamlı bir eşik değeri bulunamadı ($p=0,376$). Buna göre IL-10 testinin, kandidemi grubu ile bakteriyemi grubunu ayırmadaki performansı yeterli değildir.

TGF- β için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) =0,702 olarak saptandı ($p<0,001$). Kandidemili olgularda, TGF- β düzeylerinin eşik değeri >560 pg/ml olarak alındığında duyarlılığı %85,71 (%95 güven aralığı=72,7-94) ve özgüllüğü %53,33 (%95 güven aralığı=34,3-71,6) olarak bulundu (şekil-4).

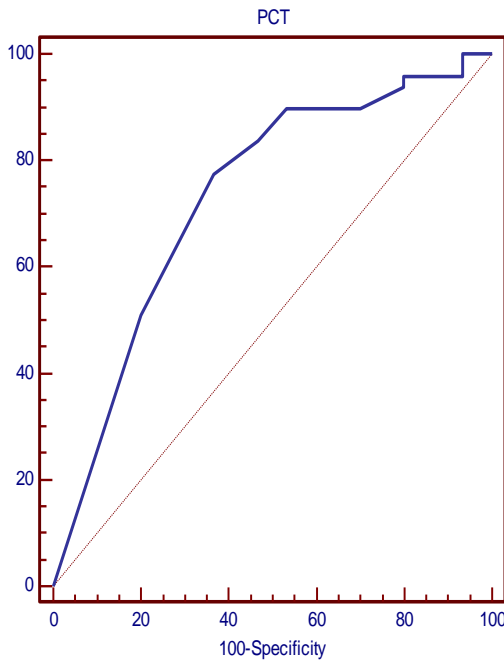


Şekil-4: TGF- β için ROC eğrisi

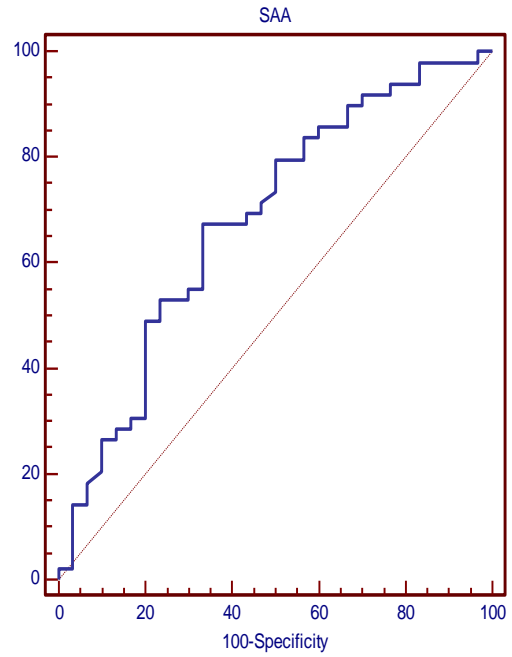
CRP, PCT ve SAA'nın kandidemi grubu ile bakteriyemi grubunu ayırabilmedeki performansı incelendiğinde; CRP testi için ROC analizi sonucunda anlamlı bir eşik değeri bulunamadı (p=0,078). Buna göre CRP testinin, kandidemi grubu ile bakteriyemi grubunu ayırmadaki performansı yeterli değildir.

PCT için, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,733 olarak saptandı (p<0,001). Kandidemili olgularda PCT düzeyinin eşik değeri ≤ 1 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı %77,55 (%95 güven aralığı=63,4-88,7) ve özgüllüğü %63,33 (%95 güven aralığı=43,9-80) olarak bulundu (şekil-6).

SAA için, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,681 olarak saptandı (p=0,004). Kandidemili olgularda, SAA düzeyinin eşik değeri ≤ 315 mg/l olarak alındığında duyarlılığı %67,35 (%95 güven aralığı=52,5-80) ve özgüllüğü %66,67 (%95 güven aralığı=47,2-82,7) olarak bulundu (şekil-7).



Şekil 6: PCT için ROC eğrisi



Şekil 7: SAA için ROC eğrisi

Kandidemili hastaların tanısında ve takibinde kullanılabilecek yeni tanı testleri olarak CRP, PCT, SAA, IL-1 β , TNF- α , IL-17 ve IL-23, IL-10 ve TGF- β karşılaştırıldığında, kandidemi ve bakteriyemi ayırmada PCT, SAA, IL-17, TGF- β ve IL-23'ün klinikte yararlı olabilecek bir performansa sahip olduğu saptandı. Duyarlılık ve özgüllük değerleri tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo-12: Kandidemili olgularda serum sitokin düzeyleri ROC analizi.

	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Eşik değer	p
PCT (ng/ml)	%77,55	%63,33	%77,6	%63,3	≤ 1	0,0001
SAA (mg/l)	%67,35	%66,67	%76,7	%55,6	≤ 315	0,0045
IL-17 (pg/ml)	%38	%96,6	%95	%48,3	>38,7	0,0243
IL-23 (pg/ml)	%72	%60	%75	%56,2	>59,9	0,0221
TGF- β (pg/ml)	%85,71	%53,33	%75	%69,6	>560	0,0005

28. günde ölenler ve yaşayanlar arasındaki sitokin düzeyleri farkına bakıldığında CRP, PCT ve IL-10 düzeylerinin ölenlerde (sırasıyla $p=0,005$, $p<0,001$, $p=0,033$), IL-23'ün ise yaşayanlarda yüksek olduğu saptandı ($p=0,043$). SAA, IL-17, TNF- α , IL-1 β ve TGF- β düzeyleri açısından ölenlerde ve yaşayanlarda fark saptanmadı (tablo- 13).

Tablo-13: Tüm sepsisli olgulardaki (sağlıklı kontroller hariç) 28. günde ölenler ve yaşayanlar arasında serum sitokin düzeyleri.

	Yaşayanlar (n=64)	Ölenler (n=30)	p
IL-23 (pg/mL)	98,20 (2,95-2202,5)	75,73 (13,6-266,6)	0,043
IL-17 (pg/ml)	0 (0-611,6)	11,3 (0-328,9)	0,303
TNF-α (pg/ml)	0 (0-406)	0 (0-261)	0,416
IL-1β (pg/ml)	11,7 (0-78,5)	9,5 (0-60,4)	0,207
IL-10 (pg/ml)	51,3 (0-683)	80,1 (7-1232,2)	0,033
TGF-β (pg/ml)	842,7 (243,8-2835)	776,2 (118-2569)	0,805
SAA (mg/l)	287 (8-997)	264 (2-1240)	0,702
PCT (ng/ml)	1 (0-38)	3,5 (0-109)	<0,001
CRP (mg/dl)	10 (1-30)	13,5 (3-33)	0,005

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Yaşayanlar arasında CRP, PCT, SAA, IL-10, IL-1 β , ve TGF β düzeyleri için 1 hastada serum örneği yetmediğinden bu sitokinler için n=63'dür.

Kandidemi grubundaki 28. gün mortaliteye bakıldığında PCT 'nin ölenlerde yüksek olduğu tespit edildi (p=0,009). Diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı (tablo-14).

Tablo-14: Kandidemili olgulardaki 28. günde ölenler ve yaşayanlar arasında serum sitokin düzeyleri.

	Yaşayanlar (n=39)	Ölenler (n=11)	p
IL-23 (pg/ml)	120,6 (27,3-1593,8)	82,6 (27,3-131)	0,059
IL-17 (pg/ml)	0 (0-611,6)	63,9 (0-328,9)	0,312
TNF-α (pg/ml)	0 (0-406)	0 (0-20)	0,348
IL-1β (pg/ml)	13,1 (0-78,5)	7,52 (1,3-49,4)	0,096
IL-10 (pg/ml)	51,5 (14,1-683)	60,08 (19,5-230)	0,495
TGF-β (pg/ml)	859,2 (258,2-2835)	1234,5 (597,2-2569,6)	0,137
SAA (mg/l)	251,5 (9-997)	211 (2-445)	0,204
CRP (mg/dl)	9,5 (2-20)	12 (4-19)	0,259
PCT (ng/ml)	0 (0-35)	1 (0-29)	0,009

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Yaşayanlar arasında CRP, PCT, SAA, IL-10, IL-1 β , ve TGF β düzeyleri için 1 hastada serum örneği yetmediğinden bu sitokinler için n=38'dir.

Kandidemisi olan 48 hastada (2 hastada aynı kan kültüründe iki farklı tür kandida üremesi olduğundan analiz dışı bırakıldı) türler arasındaki serum sitokin düzeyleri incelendiğinde (*C. albicans* ve *albicans* dışı kandidalar arasındaki sitokin düzeyleri karşılaştırıldı) sadece IL-1 β , *C. albicans*'da *albicans* dışı kandidalara göre yüksek bulundu ($p=0,019$) (tablo-15). Ayrıca *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* arasındaki serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldı. Sadece IL-1 β , *C. albicans*'da *C. glabrata*'ya göre yüksek bulundu ($p<0,001$) (tablo-16).

Tablo-15: Kandidemili olgulardaki *C. albicans* ve *albicans* dışı kandidalar arasında serum sitokin düzeyleri.

	<i>C.albicans</i> (n= 19)	non-albicans <i>Candida</i> (n= 29)	p
IL-23 (pg/ml)	103,39 (27,3-321,6)	96,4 (27,3-1593,8)	0,768
IL-17 (pg/ml)	10,6 (0-430,2)	0 (0-611,6)	0,323
TNF-α (pg/ml)	0 (0-20)	0 (0-406)	0,480
IL-1β (pg/ml)	18,75 (1,3-49,4)	9,33 (0-78,5)	0,019
IL-10 (pg/ml)	47,5 (14,1-157,3)	55,9 (18,3-683,09)	0,380
TGF-β (pg/ml)	873,9 (338,6-2569)	900,73 (258,2-2835)	0,308
SAA (mg/l)	259 (31-997)	216,5 (2-616)	0,745
PCT (ng/ml)	0 (0-8)	1 (0-35)	0,536
CRP (mg/dl)	11 (4-19)	9 (2-20)	0,440

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Non-albicans *Candida* üremesi olan 1 hastanın serumu CRP, PCT, SAA, IL-10, IL-1 β , ve TGF β düzeyleri için yetmediğinden bu sitokinler için n=28'dir.

Tablo-16: Kandidemili olgulardaki *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* arasında serum sitokin düzeyleri.

	<i>C. albicans</i> (n= 19)	<i>C. parapsilosis</i> (n= 11)	<i>C. glabrata</i> (n=10)	p*
IL-23 (pg/ml)	103,39 (27,3-321,6)	151,8 (37,6-1593,8)	60,1 (37,6-220,9)	0,217
IL-17 (pg/ml)	10,6 (0-430,2)	0,0 (0-343,1)	0,0 (0-250,6)	0,191
TNF-α (pg/ml)	0 (0-20)	0 (0-186)	0 (0-406)	0,880
IL-1β (pg/ml)	18,7 (1,31-49,45)	8,7 (0-50,45)	8,1 (1,7-14,1)	0,010
IL-10 (pg/ml)	47,5 (14,1-157,3)	51,3 (18,33-683,09)	43,8 (19,5-165,7)	0,982
TGF-β (pg/ml)	873,9 (338,6-2569)	759,7 (359,4-1413,5)	1062,8 (258,2-1769,7)	0,244
SAA (mg/l)	259 (31-997)	229 (107-515)	248 (9-445)	0,884
PCT (ng/ml)	0 (0-8)	0 (0-35)	1 (0-29)	0,588
CRP (mg/dl)	11 (4-19)	11 (2-20)	8,5 (3-149)	0,589

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

*Üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri

50 kandidemi hastasının 14'üne sitokin ölçümü için serum örneği alınmadan önce antifungal tedavi başlanmıştı. Antifungal alanlar ile almayanlar arasındaki serum sitokin düzeyleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo-17).

Tablo-17: Kandidemili olgulardaki antifungal alanlar ve almayanlar arasında serum sitokin düzeyleri.

	Antifungal alanlar (n= 14)	Antifungal almayanlar (n= 36)	p
IL-23 (pg/ml)	99,9 (27,3-1593,8)	98,2 (27,3-259)	0,888
IL-17 (pg/ml)	10,6 (0-430,2)	0 (0-611,6)	0,345
TNF-α (pg/ml)	0 (0-186)	0 (0-406)	0,988
IL-1β (pg/ml)	11,9 (0-50,4)	14,1 (3,7-78,5)	0,777
IL-10 (pg/ml)	53,1 (14,1-683)	63,4 (19,5-326,9)	0,743
TGF-β (pg/ml)	881,7 (258,2-2569,6)	951,7 (338,6-2835)	0,571
SAA (mg/l)	225 (2-688)	211 (9-997)	0,541
PCT (ng/ml)	1 (0-35)	0 (0-29)	0,331
CRP (mg/dl)	11 (2-20)	8 (3-19)	0,224

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Antifungal alan 1 hastada CRP, PCT, SAA, IL-10, IL-1 β , ve TGF β düzeyleri için serum örneği yetmediğinden bu sitokinler için n=13'dür.

Mannan ve Anti-mannan Sonuçları

Çalışmamızda ayrıca mannan antijeni ve anti-mannan antikorunun kandidemide tanı değerine bakıldı. Mannan ve anti-mannan testlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri için 72 kandidemi (kandidemi+polimikrobiyal), 30 bakteriyemi, 26 sağlıklı kontrolden elde edilen sonuçlar kullanıldı.

Mannan kandidemi olgularının %31,9'unda, bakteriyemik olguların %20'sinde, kontrol grubunun %26,9'unda pozitif bulundu. Üç gruptaki oranlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,468$).

Anti-mannan ise kandidemi olgularının %81,9'unda, bakteriyemik olguların %73,3'ünde, kontrol grubunun %30,8'inde pozitif bulundu. Üç gruptaki oranlar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Kandidemi grubunda anti-mannan testi sağlıklı kontrole göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda pozitif bulundu ($p<0,001$). Bakteriyemi grubunda da sağlıklı kontrole göre anti-mannan testi anlamlı şekilde daha yüksek oranda pozitif bulundu ($p=0,004$). Fakat kandidemi grubu ile bakteriyemi grubu arasında anti-mannan pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,477$).

Her iki testin beraber pozitif olması durumu ise kandidemi grubunda %20,8, bakteriyemik olgularda %13,3 ve kontrol grubunda %7,7 oranında pozitif bulundu. Üç gruptaki oranlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,285$).

Her iki testten herhangi birinin pozitifliği ise kandidemi grubunda %93,1, bakteriyemik olgularda %80, kontrol grubunda %50 olarak bulundu. Üç gruptaki oranlar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Kandidemi grubunda her iki testten herhangi birinin pozitifliği sağlıklı kontrole göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda bulundu ($p<0,001$). Bakteriyemi grubunda da sağlıklı kontrole göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda pozitif bulundu ($p=0,038$). Fakat kandidemi grubu ile bakteriyemi grubu arasında her iki testten herhangi birinin pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,078$).

Bu dört grup özgüllük duyarlılık açısından karşılaştırıldığında her iki testin aynı anda pozitifliğinin tanıda kriter olarak kullanılması durumunda özgüllüğün yüksek fakat duyarlılığın düşük olduğu görüldü. Testlerden herhangi birinin pozitifliğinin kriter olarak kullanılması durumunda ise duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olduğu görüldü (tablo-18).

Tablo-18: Dört grubun özgüllük duyarlılık açısından karşılaştırılması (%).

Gruplar	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
I	31,9	78,7	63,9	49,5
II	81,9	42,6	62,8	66,7
III	20,8	90,2	71,4	49,1
IV	93	31,1	61,5	79,2

*Grup 1:Mannan antijeni pozitif olma durumu, Grup 2:Anti-mannan antikorunun pozitif olma durumu, Grup 3:Hem mannan antijeni, hem de anti-mannan antikorunun beraber pozitif olma durumu, Grup 4:Mannan antijeni ya da anti-mannan antikorunun herhangi birinin pozitif olma durumu, PPV:pozitif prediktif değer, NPV:negatif prediktif değer

Ancak nötropenik hasta grubunda antikor yanıtının iyi olmaması nedeniyle anti-mannan cevabının daha düşük beklenmesi, nötropenik olmayan grupta ise normal lökosit sayısı nedeniyle mannan temizlendiğinden daha düşük değerler bulunması ihtimali nedeniyle kandidemi grubundan nötropenik hastalar ayrılarak mannan antijen ve antikoruna nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda ayrı ayrı bakıldı. Mannan antijeni nötropenik kandidemili hastalarda %66,7, nötropenik olmayan grupta ise %27 pozitif bulundu ($p=0,026$). Ayrıca nötropenik kandidemi grubu ile kandidemi olmayan (bakteriyemi+sağlıklı) grup arasında da anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Fakat nötropenik olmayan grup ile kandidemi olmayan (bakteriyemi+sağlıklı) grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,794$) (tablo-19,21).

Anti-mannan antikoruna ise nötrojenik kandidemili hastalarda %22,2, nötrojenik olmayan grupta ise %90,5 pozitif bulundu ($p < 0,001$). Ayrıca nötrojenik olmayan kandidemi grubu ile kandidemi olmayan (bakteriyemi+sağlıklı) grup arasında da anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Fakat nötrojenik grup ile kandidemik olmayan (bakteriyemi+sağlıklı) grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,149$) (tablo- 20,21).

Tablo-19: Nötrojenik ve nötrojenik olmayan hastalardaki mannan antijen sonuçlarının karşılaştırılması.

	Mannan Ag (+)	Mannan Ag (-)
Nötrojenik kandidemi (n=9)	6 (%66,7)	3 (%33,3)
Nötrojenik olmayan kandidemi (n=63)	17 (%27)	46 (%73)
B + K* (n=56)	13 (%23,2)	43 (%76,8)
p	0,026	

*B+K: Bakteriyemi+Kontrol

Tablo-20: Nötrojenik ve nötrojenik olmayan hastalardaki anti-mannan antikor sonuçlarının karşılaştırılması.

	Anti-mannan Ab(+)	Anti-mannan Ab (-)
Nötrojenik kandidemi (n=9)	2 (%22,2)	7 (%77,8)
Nötrojenik olmayan kandidemi (n=63)	57 (%90,5)	6 (%9,5)
B + K* (n=56)	30 (%53,6)	26 (%46,4)
p	<0,001	

*B+K: Bakteriyemi+Kontrol

Tablo-21: Nötropenik ve nötropenik olmayan hastalardaki mannan antijen ve antikor sonuçlarının p değerlerinin karşılaştırılması.

Mannan antijen	p	Mannan antikor	p
G1-2*	0,026	G1-2*	<0,001
G1-3*	0,015	G1-3*	0,149
G2-3*	0,794	G2-3*	<0,001

*G1-2:nötropenik kandidemi-nötropenik olmayan kandidemi, G1-3:nötropenik kandidemi-kontrol, G2-3:nötropenik olmayan kandidemi-kontrol

TARTIŞMA

Son 25 yıl içinde, mantarların neden olduğu enfeksiyonların oranları dramatik biçimde artış göstermiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde dokümente edilen enfeksiyonların %19'unu fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan mantarların %80'inden fazlası kandida türleridir (3,21,22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonları İzleme Servisi (NNIS) verilerine göre 1980-1990 yılları arasında kandidaların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında hastanenin tipine göre 1.8-5.9 kat artış olduğu saptanmıştır. Bu artışın kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki genel artışa paralel olduğu bildirilmektedir. Aynı yıllar arasındaki verilerin bir başka analizinde kandida türleri tüm nozokomiyal fungal enfeksiyonların %85.6'sından sorumlu bulunmuştur (60-62).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erişkin kandidemilerine atfedilen mortalite oranı %14.5 olarak bulunmuştur (48). İnvazif kandidiyazise atfedilen mortalite oranları ise %40-50'lere ulaşabilmektedir (49).

Antifungal tedavideki gecikmenin mortalitede artışa neden olması nedeniyle erken tanı ve tedavi invazif kandidiyaziste büyük önem taşımaktadır (55,63,64).

İnvazif kandidiyazisin tanısı kolay değildir çünkü semptomlar sıklıkla belli belirsizdir ve laboratuvar testleri çok güvenilir değildir. İnvazif kandidiyazisli olguların ancak %50'sinde kan kültürleri pozitif ve olguların %15-40'ında tanı ante mortem kesinleşmektedir (7-9).

Çalışmamızda kandidemilerin tanısında akut faz proteinlerini, inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin yararlı olup olmayacağını araştırdık. Ayrıca kandidemi tanısında mannan ve anti-mannan testlerinin performansını değerlendirdik.

CRP ve prokalsitonin düzeyleri, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tablosundaki bir hastada sepsis-SIRS ayırıcı tanısında yol gösterebilir ve bu

konuda yapılan çalışmaların topluca gözden geçirildiği meta-analizler de bunu desteklemektedir (65-68).

Yapılan bir meta-analizde ise, PCT'nin CRP'ye göre sepsis-SIRS ayırımında daha yararlı olduğu gösterilmiştir (69).

İnvazif kandida enfeksiyonlarının tanısı ve prognozunun değerlendirilmesinde serum CRP ve PCT düzeylerinin rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Petrikkos ve ark. yaptıkları bir çalışmada invazif fungal enfeksiyonu olan erişkin hastalarda, bakteriyel enfeksiyonu olan hastalara göre serum CRP düzeylerini daha düşük saptamışlardır. CRP düzeylerinin 10 mg/dl'nin altında olmasının invazif fungal enfeksiyon tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %55 ve %77 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada invazif fungal enfeksiyonu olan 44 hastanın 23'ü invazif aspergilloz ve 21'i ise invazif kandidiyazis olarak raporlanmıştır. Diğer dikkat çekici nokta ise çalışmaya alınan toplam 91 hastanın 43'ünün nötropenik olmasıdır (70).

Charles ve ark. nötropenik olmayan erişkin kritik hastalarda yaptıkları bir çalışmada (15 kandidemi ve 35 bakteriyemi), kandidemilerde bakteriyemilere göre CRP düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Çalışmalarında CRP için bir eşik değer bildirmemişlerdir (71).

Martini ve ark. erişkin ve cerrahi geçiren kritik hastalarda yaptıkları bir çalışmada (16 bakteriyemi ve 17 kandidemi), kandidemili hastalarda CRP düzeylerini daha düşük saptamışlardır. Bu çalışmada kandidemi tanısında CRP için en iyi eşik değer <10 mg/dl olarak bulunmuştur (duyarlılık %82 ve özgüllük %53) (10).

Fu ve ark. tarafından erişkin kritik hastalarda yapılan bir çalışmada ise, CRP düzeyleri kandidemilerde anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, kandidemilerin gram pozitif bakterilerin neden olduğu sepsisten ayırımında en iyi eşik değer 11.5 mg/dl'nin altında saptanmıştır (duyarlılık %63.2 ve özgüllük %75). Kandidemilerin gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsisten ayırımında ise en iyi eşik değer 11.6 mg/dl(duyarlılık %82 ve özgüllük %75) olarak bulunmuştur (72).

Çalışmamızda CRP düzeyleri açısından kandidemi, bakteriyemi ve polimikrobiyal sepsisli hasta grupları arasında fark saptayamadık. Kandidemilerin bakteriyel sepsisten ayırımı için optimal bir eşik değer belirleyemedik. Bu durum çalışmaya alınan hastalardaki heterojeniteye ve hasta grubumuzun bir kısmının kritik hastalığı olmamasına bağlı olabilir. Yukarıdaki çalışmaların önemli bir kısmında çalışmaya alınan hastalar kritik hastalardır.

Kandidemilerin bakteriyemilerden ayrılmasında düşük PCT düzeylerinin duyarlılık ve özgüllüğü, düşük CRP düzeylerine göre yararlı bulunmuştur (10,72). Çalışmaların tümünde PCT düzeyleri daha düşük bulunmuştur (10,70-72).

Martini ve ark. PCT için eşik değeri <2 ng/ml olarak aldıklarında, kandidemilerin ayırımında duyarlılığı %92, özgüllüğü ise %93 olarak saptamışlardır (10).

Fu ve ark. ise, kandidemilerin gram pozitif bakterilerin neden olduğu sepsisten ayırımında eşik değeri 2.12 ng/ml olarak aldıklarında, duyarlılığı %84.2 ve özgüllüğü %75 olarak bildirmişlerdir. Kandidemilerin gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsisten ayırımında ise eşik değeri 8.06 ng/ml olarak aldıklarında duyarlılığı %87, özgüllüğü ise %85 olarak bulmuşlardır (72).

Petrikos ve ark. ise PCT için eşik değeri <0.5 ng/ml olarak almışlar, duyarlılığı %73 ve özgüllüğü %69 olarak saptamışlardır (70).

Charles ve ark. ise PCT için eşik değeri <1 ng/ml olarak aldıklarında, kandidemi tanısı için duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %100 olarak bulmuşlardır. Eşik değeri <2 ng/ml olarak aldıklarında ise duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %88.6 olarak, eşik değeri <5.5 ng/ml olarak aldıklarında duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %77.1 olarak saptamışlardır (71).

Çalışmamızda PCT düzeyleri kandidemi grubunda bakteriyemi ve polimikrobiyal gruba göre düşük saptadık. Kandidemili olgularda PCT düzeyleri için ≤ 1 ng/ml eşik değerinde kandidemi ve bakteriyemi ayırmada duyarlılığı %77,6, özgüllüğü %63,3, pozitif prediktif değeri %77,6 ve negatif prediktif değeri %63,3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda kandidemilerde PCT düzeylerinin bakteriyel sepsislere göre anlamlı olarak düşük olduğunu görmekteyiz. Ayırıcı tanı için en uygun eşik değer ise 0.5-8.06 ng/ml arasında değişmektedir (10,70-73).

Fu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise gram pozitif ve gram negatifler için 2.12 ve 8.06 gibi farklı eşik değerler elde edilmiştir (72). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda ise bu ayırıcıma gidilmediği için eşik değerler etkilenmiş olabilir. Çalışmaya alınan hasta gruplarındaki farklılıklar da eşik değerleri etkilemiş olabilir (10,70,71).

Yapılan bir çalışmada gram negatif bakteriyemilerde, gram pozitif bakteriyemilere göre PCT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (73). Ayrıca, ilk sepsis atağından sonra gelişen sepsis ataklarında PCT düzeyleri daha düşük olmaktadır (74).

Yapılan bir çalışmada invazif fungal enfeksiyonu olan hastalarda PCT düzeylerinin 1.gün ile 10.gün arasında yükselme eğiliminde olduğu, 1. ve 3.günlerdeki PCT ve CRP düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonlara göre anlamlı olarak düşük seyrettiği, 5. ve 10. günlerde ise farklılığın anlamını kaybettiği gösterilmiştir (70). Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak kandidemilerde PCT düzeyleri için örnekler tanı konulan kan kültürleri ile aynı anda alınamamış, ortanca 3 günlük bir süre sonra alınmıştır. Diğer çalışmalardan bu farklılığa rağmen, çalışmamızda kandidemilerde daha düşük PCT düzeyleri saptanmıştır.

SAA, CRP gibi bir akut faz proteindir. Çoğu inflamatuvar hastalıkta CRP ile benzer bir seyir gösterir, inflamatuvar süreçten sonraki yaklaşık 24 saatte maksimum düzeylerine ulaşır ve yavaşça azalır. CRP ile aynı değerde görülmesine karşın, neonatal sepsiste CRP ve PCT'ye göre duyarlılığının daha yüksek olduğu bildirilmiş, geç neonatal sepsisli olguları içeren bir başka çalışmada ise CRP daha değerli bulunmuştur (75-77).

SAA'nın erişkin invazif fungal enfeksiyonlarının bakteriyel sepsisten ayırımındaki rolü konusunda literatürde sadece bir çalışmaya rastladık.

Fu ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, kandidemilerde daha yüksek düzeyler elde edilmesine karşın, bakteriyel sepsis ile kandidemiler arasında SAA düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır (72).

Çalışmamızda, bakteriyel sepsis grubunda SAA düzeylerinin kandidemi ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Polimikrobiyal sepsis grubu ile bakteriyemik sepsis grubu arasında SAA düzeyleri açısından fark yoktu. Kandidemili olgularda SAA düzeyleri için ≤ 315 mg/l eşik değer olarak alındığında, duyarlılık %67,4, özgüllük %66,7, negatif prediktif değer %55,6, pozitif prediktif değer ise %76,7 olarak bulundu. Kandidemili hastalarda serum örneklerinin ortanca 3 gün olarak geç alınması, kandidemili olgularımızdaki düşük düzeyleri bir dereceye kadar açıklayabilir. Bununla birlikte kan örnekleri alınması açısından kandidemilerle süre farkı olmayan polimikrobiyal gruptaki SAA düzeyleri bakteriyemilerden farklı değildi.

Serum IL-23, IL-17 ve TGF- β düzeylerini kandidemi grubunda bakteriyel sepsis ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Kandidemilerin bakteriyel sepsisten ayrılmasında; IL-23 için eşik değeri $>59,97$ pg/ml olarak alındığında, duyarlılığı %72, negatif prediktif değeri %56,2, özgüllüğü %60 ve pozitif prediktif değeri %75 olarak saptadık. IL-17 için eşik değeri $>38,79$ pg/ml olarak alındığında, duyarlılığı %38, negatif prediktif değeri %48,3, özgüllüğü %96,6 ve pozitif prediktif değeri %95 olarak bulduk. TGF- β için eşik değeri >560 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %85,7, negatif prediktif değeri %69,6, özgüllüğü %53,3 ve pozitif prediktif değeri %75 olarak saptadık. Kandidemili hastalarda IL-17'nin özgüllüğünün IL-23 ve TGF- β 'ya göre daha yüksek olduğu sonuçlarımızda görülmektedir.

IL-23 ve IL-17'nin enfeksiyon etkenine karşı inflamatuvar yanıtın gelişmesinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (78).

Kandida enfeksiyonları sırasında, profesyonel fagositlerin yüzeyindeki patern tanıyan reseptörler hem mantarın yüzeyindeki mannanları ve mannoproteinleri, hem de beta-glukan ve kitin gibi mantara ait yapıları tanımaktadır. Tanınan patern ve tanıyan patern tanıyıcı reseptöre bağlı olarak farklı sitokinler salınmaktadır. TNF- α , IL-6, IL-12 ve IL-1 β salınımı

birçok yoldan uyarılırken, IL-23 ve bunun uyarısına bağlı olarak IL-17 salınımı daha çok lektin tipi reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Bu mekanizma da IL-23 ve IL-17'nin invazif kandida enfeksiyonlarının immünpatogenezinde önemli rol oynadıklarına işaret etmektedir. Kronik granülomatöz hastalığı olanlarda, fungal etkenlere karşı IL-17 yapımında azalma saptanmıştır. IL-17'nin sistemik anti-kandidal aktivite için gerekli olduğu fare deneylerinde gösterilmiştir (26,79,80).

İmmünpatogenezinde önemli rol oynamalarının yanında, çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinin tanısız açıdan kullanılmaları konusunda bir yol açmaktadır. Literatürde ilk olması açısından hem immünpatogeneze ışık tutması hem de tanıda kullanımı konusunda çalışmamız literatürde ilktir.

Çalışmamızda önemli proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β serum düzeyleri de ölçüldü. TNF- α düzeyleri açısından kandidemi grubu ile bakteriyel sepsis, polimikrobiyal sepsis ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark saptanmadı. Kandidemi grubu ile bakteriyel sepsis ve polimikrobiyal sepsis grubu arasındaki serum IL-1 β düzeyleri değerlendirildiğinde de, üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Presterl ve arkadaşları 20 kandidemi, 20 bakteriyemi ve 20 enfeksiyonu olmayan kontrol grubunda, 1-7-14. günlerde TNF- α serum düzeylerine baktıkları çalışmalarında 1. günde TNF- α düzeylerinin kandidemi ve bakteriyemi gruplarında yükseldiğini ve farklı olmadığını saptamışlar fakat sepsisin daha sonraki günlerinde bakteriyemik hastalarda azalmasına rağmen, kandidemik hastalar da bakteriyemilere göre daha yüksek seyrettiğini göstermişler ve kandidemilerde antifungal tedavinin uzun tutulmasının gereğini vurgulamışlardır (81).

Rosentul ve arkadaşları tarafından yapılan ve 93 kandidemi hastasını kapsayan çalışmada, serum IL-1 β düzeylerinin çok düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (82).

Yapılan çalışmalarda ağır sepsisli hastalarda hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkili sitokinlerin yükseldiği gösterilmiştir. Septik şokta ise ağır sepsise göre daha yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyleri

saptanmıştır (83,84).

Çalışmamızda TNF- α ve IL-1 β düzeyleri arasında gruplar arası fark olmamasının; kandidemili olgularda serum örneğinin sepsisin başlangıcında alınmaması, bu iki sitokinin yarılanma ömrünün kısa olması veya serumda düşük düzeylerde bulunması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz (85,86).

Bununla birlikte hayvan deneylerinde *Candida albicans*'ın bakterilere göre daha zayıf TNF- α indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada en güçlü indükleyici beklendiği gibi *Escherichia coli* olmuş, *Staphylococcus aureus*'a bağlı indüksiyon da düşük düzeyde saptanmıştır (87).

Bir başka hayvan deneyinde ise kandida sepsisinde akciğer hasarı ve çoklu organ yetmezliğine gidişte TNF- α 'nın major bir rol oynamadığı gösterilmiştir (88). Bu iki hayvan deneyi sonuçları, invazif kandida enfeksiyonlarında TNF- α 'nın rolünün sorgulanmasına da yol açmaktadır.

IL-10, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder ve antiinflamatuvar etki gösteren bir sitokindir. Sistemik enfeksiyonlarda immün yanıtın kontrolünde önemli rol oynar (89).

Çalışmamızda kandidemi grubu ile bakteriyemik sepsis ve polimikrobiyal sepsis grubu arasında serum IL-10 düzeyleri açısından fark saptanmadı. Ancak 28. günde kandidemik ve bakteriyemik tüm olgularda ölenler ve yaşayanlar arasındaki sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında CRP, PCT ve IL-10'nun ölenlerde daha yüksek olduğu görüldü. Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda da ölen hastalarda IL-10 düzeyleri yüksek bulunmuştur (83,90). Hem bakteriyel sepsis hem de kandidemilerde antiinflamatuvar etkinin devam etmesi prognozu olumsuz etkilemektedir.

Mannan Ag ve Ab pozitifliği açısından kandidemi ve bakteriyemi grubunda fark bulunamadı. Her iki hasta grubu da hastanede uzun süreli yatan hastaları içerdiğinden, hastalarda gelişebilecek kandida kolonizasyonunun sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Tüm sonuçlar göz önüne alındığında tek başına mannan ve anti-mannan testlerinin tanıda çok yararlı olmadığı görülmektedir. Her iki test birlikte çalışıldığında özgüllük ve duyarlılık yükselmekle birlikte, yine de tanı açısından beklenen performans elde edilememektedir. Mannan testindeki yalancı negatifliklerin

nedeni mannanın hızla serumdan uzaklaştırılması olarak açıklanmakta ve ardışık örneklerin çalışılması önerilmektedir. Yalancı pozitifliklerin ise kolonizasyon durumlarında ortaya çıktığı varsayılmaktadır (91).

Çalışmamızdaki en önemli bulgulardan biri mannan antijeninin nötropenik kandidemik hastalarda nötropenik olmayan kandidemik hastalara göre anlamlı olarak pozitifliğinin yüksek olmasıdır. Bu sonuç göstermektedir ki nötropenik hastalarda mannan antijeni daha değerli bir tanı aracıdır. Bu durum nötropenik olmayan grupta lökositler tarafından mannanın dolaşımdan temizlenmesi ile ilgili olabilir. Nötropenik hastalarda yeterli düzeyde antikor yapılamayacağından test umut verici görülmektedir. Yapılan çalışmalarda da mannan antijeninin nötropenik hastalarda değerli bir tanı aracı olabileceği gösterilmiştir (92,93).

Sonuç olarak proinflamatuvar sitokin olarak IL-17 ve IL-23'ün, antiinflamatuvar sitokin olmasına rağmen IL-6 ile birlikte uyarım sağlandığı zaman proinflamatuvar T hücre grubunun gelişimini sağlayan TGF- β 'nın ve akut faz reaktanlarından SAA ve PCT'nin kandidemi ile bakteriyemiği ayırmada bir belirteç olarak kullanılabilmesi kanısındayız. Özellikle IL-17 ve IL-23 için kandidemide elde edilen eşik değerler ve prokalsitoninin klinik pratiğe girmiş olması gözönüne alındığında, bu testlerin kandidemi tanısında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha kapsamlı ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamız bu konuda ileride daha çok hasta sayısı ile yapılacak, çok merkezli, prospektif çalışmalara ışık tutabilir.

Ayrıca mannan antijeninin nötropenik kandidemik hastalarda nötropenik olmayan kandidemik hastalara göre anlamlı olarak pozitifliğinin yüksek olması göz önüne alındığında nötropenik hastalarda mannan antijeni değerli bir tanı aracı olabilir. Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda haftada iki kez seri olarak mannan antijeninin bakılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Çerikçioğlu N, *Candida* türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabında. Üçüncü. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 2411-2426.
2. Tümbay E, *Candida*, *Cryptococcus* ve tıbbi önemi olan diğer mantarlar. Başustaoğlu A (editör). Klinik Mikrobiyoloji kitabında. Dokuzuncu baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009.1762-1788.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003;3:685-702.
4. Fridkin SK and Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microb Rev 1996;499-511.
5. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. Clin Infect Dis 2006;43:3-14.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309–317.
7. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20:485-506.
8. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;17:103-109.
9. Walsh TJ, Chanock SJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis: a rationale for complementary use of culture and nonculture based detection systems. Int J Infect Dis 1997;1(suppl):11-19.
10. Martini A, Gottin L, Menestrina N, et al. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. Journal of Infection 2010;60:425-430.
11. Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. Arch Surg 2007;142:134-42.
12. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Crit Care 1999;3:45-50.
13. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. Ann Surg 2007;245:745-54.
14. Tümbay E, Ustaçelebi S, Mutlu G, İmir T, Cengiz TA, Mete Ö (editörler). *Candida* türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999.1081.
15. Çerikçioğlu N, Reaktifler, Boyalar ve Besiyerleri: Mikoloji. Başustaoğlu A, (editör). Klinik Mikrobiyoloji kitabında. Dokuzuncu baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009.1737-1744.

16. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Pathogenicity determinants of *Candida*. Cerrahpasa J Med 2000; 30:172-86.
17. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. TRENDS in Microbiology 2001;9:327-35.
18. İnci R, *Candida* enfeksiyonlarının patogeneğinde konağın rolü. *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu Tutanakları, Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. (editörler). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi, 2002;43:71-83.
19. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Mannoproteins, adherence, hydrophobicity, haemolysis, antiphagocytosis feature. Cerrahpasa J Med 2004;35:1-11.
20. Ramage G, Saville SP, Thomas PD, Ribot- Lopez JL. *Candida* biofilms: an update. Eukaryotic Cell 2005;4:633-638.
21. Lipsett PA. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 2006;34(Suppl):215-224.
22. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302:2323-9.
23. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely Oliver, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Erich-Society for Chemotherapy. Mycoses 2011;54:279-310.
24. Chin Cheng S, Joosten L, Jan Kullberg B, G. Netea M. Interplay between *Candida albicans* and the Mammalian Innate Host Defense. Infection and Immunity 2012;80:1304–1313.
25. Aytekin A, Peksarı Y. Immunology of *Candidal* İnfections. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2002;12:229-236.
26. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of Interleukin-17A for Systemic Anti-*Candida albicans* Host Defense in Mice. JID 2004;190:624–31.
27. Çerikçioğlu N. *Candida* enfeksiyonlarının immunolojisi. İnfeksiyon Dergisi 2007;21:55-61..
28. Soyöz M, Özçelik N. TGF- β and signal transduction: medical education. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:426-433.
29. Vural P. Transforming Growth Factor- β 'nin kanserde baskılayıcı rolü. Türk Klinik Biyokimya Derg 2010;8(1):35-42.
30. Deenick E, Tangye S. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17-cell differentiation. Immunology and Cell Biology 2007; 85: 503–505
31. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature. 2006;441:235-238.
32. Montagnoli, C, Bacci A, Bozza S, et al. B7/CD28-dependent CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are essential components of the memory-protective immunity to *Candida albicans*. J. Immunol 2002;169: 6298-308.
33. Akdiş M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-g: Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol 2011;127(3):701-21.
34. Roark CL, Simonian PL, Fontenot AP et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17. Curr Opin Immunol 2008;20:353-35.

35. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Gamma delta T cell receptors without a job. *Immunity* 2009;31:181-3.
36. Zelate T, De Luca A, D' Angelo C, Moretti S, Romani L. Th17 in host defense. *European Journal of Immunology* 2009;39:634-675.
37. White M, Lawless MW, O'Dwyer MJ, et al. Transforming growth factor b-1 and interleukin-17 gene transcription in peripheral blood mononuclear cells and the human response to infection. *Cytokine* 2010;50:322–327.
38. Van de Veerdonk FL, Marijnissen RJ, Kullberg BJ, et al. The Macrophage Mannose Receptor Induces IL-17 in Response to *Candida albicans*. *Cell Host & Microbe* 2009;5:329–340.
39. Tülek N, Uysal G, Özhan B, Güven MA. Akut bakteriyel ve viral menenjitte serum ve BOS IL-10 düzeyleri. *Flora* 1999;4:181-186.
40. Tünger Ö. Sepsisin tanı ve izlenimde prokalsitonin, CRP ve diğer göstergeler. *Klimik Kongre Kitabı* 2007;146-149.
41. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28: 977-83.
42. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
43. Emerk K. Genel Klinik Testler. Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Klavuzu kitabında, Emerk K (editör). 4. Baskı. Ankara: 2011:110-111.
44. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med*,1990;116:180-6.
45. Preciado Patt L, Herschkoviz R, Fridkin M, Lider O. Serum Amyloid A binds specific extracellular matrix proteins and induces adhesion of resting CD4 T cells. *J Immunol*,1996;156:11189-95.
46. Sealy PI, Garner B, Swiatlo E, et al. The interaction of mannose binding lectin (MBL) with mannose containing glycopeptides and the resultant potential impact on invasive fungal infection. *Medical Mycology* 2008;46:531-539.
47. Edward JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Dolin R, RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.3225-3240.
48. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1232-9.
49. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-863.
50. Kaufman RH. Establishing a correct diagnosis of vulvovaginal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 986-988.
51. Koç N. Mantarların Taksonomisi ve Sınıflandırılması. Başustaoğlu A (editör). Klinik Mikrobiyoloji kitabında. Dokuzuncu baskı. Ankara: Atlas Kitabçılık; 2009.1721-1727.
52. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Some important changes in taxonomy of *Candida albicans*. *Cerrahpaşa J Med.* 1999;30:236-246.
53. Yıldırım ŞT. Mantar infeksiyonlarında laboratuvar tanı. Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999.1129- 1144.

54. Ener B. Mantarların saptanması ve identifikasyonu için algoritmalar. Başustaoğlu A (editör). Klinik Mikrobiyoloji kitabında. Dokuzuncu baskı. Ankara: Atlas Kitabçılık; 2009.1745-1761.
55. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645.
56. Arıkan S, Rex JH. Antifungal Ajanlar. Murray PR (ed), Başustaoğlu A, (editör). Klinik Mikrobiyoloji kitabında. Dokuzuncu baskı. Ankara: Atlas Kitabçılık, 2009:1949-1960.
57. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson co-morbidity score. *BMC Cancer* 2004;4:1-8.
58. Goffi L, Saba V, Ghiselli R, et al. Preoperative APACHE II and ASA Scores in patients having major general surgical operations: prognostic value and potential clinical applications. *Eur J of Surg* 1999;8:730-5.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Organization and implementation of infection control programs section XV. (From: Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital epidemiology and infection control, 3 rd ed, Mayhall CG, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702).
60. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med* 1991;91(Suppl. B):86-89.
61. Fisher-Hoch SP, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis* 1995;21:897-904.
62. Hobson RP. The global epidemiology of invasive Candida infections-is the tide turning? *J Hosp Infect* 2003;55:159-168.
63. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
64. Grim SA, Berger K, Teng C, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with Candida bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:707-14.
65. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:235-43.
66. Sierra R, Rello J, Bailen MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004;30:2038-45.
67. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.
68. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.

69. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
70. Petrikkos G, Christofilopoulou S, Tentolouris NK et al. Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:272-275.
71. Charles PE, Dalle F, Aho S, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006;32:1577-83.
72. Fu Y, Chen J, Cai B, et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia. *J Infect* 2012;64:438-40.
73. Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases* 2008;8:38.
74. Charles EP, Ladoire S, Snauwaer A, et al. Impact of previous sepsis on the accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of blood stream infection in critically ill patients. *BMC Infectious Diseases* 2008;8:163.
75. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor EM. Comparison of C-reactive protein and serum amyloid A protein in septic shock patients. *Mediators Inflamm* 2008;2008:631414.
76. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009;29:225-31.
77. Uçar B, Yıldız B, Akşit MA, et al. Serum amyloid A, procalcitonin, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta levels in neonatal late-onset sepsis. *Mediators Inflamm* 2008;2008:737141.
78. Bosmann M, Ward PA. Therapeutic potential of targeting IL-17 and IL-23 in sepsis. *Clinical Translational Medicine* 2012;1:4.
79. Netea MG, Marodi L. Innate immune mechanisms for recognition and uptake of *Candida* species. *Trends Immunol* 2010;31:346-53.
80. Smeekens SP, Henriët SS, Gresnigt MS, et al. Low interleukin-17A production in response to fungal pathogens in patients with chronic granulomatous disease. *J Interferon Cytokine Res* 2012;32:159-68.
81. Presterl E, Lassnigg A, Mueller-Uri P, El-Menyawi I, Graninger W. Cytokines in sepsis due to *Candida albicans* and in bacterial sepsis. *European Cytokine Network* 1999;10:423-30.
82. Rosentul C, Plantinga TS, Scott WK. The impact of caspase-12 on susceptibility to candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:277-280.
83. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis. A marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176-80.
84. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care* 2007;11:R49.
85. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993;269:1829-35.

86. Dinarello C. Interleukin-1. Cytokine and Growth Factors Reviews 1997;8:253-65.
87. Matuschak GM, Munoz C, Epperly NA, et al. TNF-alpha and IL-6 expression in perfused rat liver after intraportal candidemia vs. *E.coli* or *S.aureus* bacteremia. Am J Physiol 1994;267:R446-54.
88. Matuschak GM, Lechner AJ. The yeast to hyphal transition following hematogenous candidiasis induces shock and organ injury independent of circulating tumor necrosis factor-alpha. Crit Care Med 1997;25:111-20.
89. Cyktor JC, Turner J. Interleukin-10 and immunity against prokaryotic and eukaryotic intracellular pathogens. Infect Immunity 2011;79:2964-73.
90. Heper Y, Akalın H, Mistik R, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006; 25: 481-491.
91. Ener B. Fungal enfeksiyon etkenlerinin laboratuvar tanısı. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2007;10(4):211-221.
92. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, et al. Contribution of the Platelia *Candida*-Specific Antibody and Antigen Tests to Early Diagnosis of Systemic *Candida tropicalis* Infection in Neutropenic Adults. J Clin Microbiol 2003;41:4551–4558.
93. Verduyn Lunel F.M, Donnelly JP, van der Lee HA, Blijlevens NM, Verweij PE. Circulating *Candida*-specific anti-mannan antibodies precede invasive candidiasis in patients undergoing myelo-ablative chemotherapy. Clin Microbiol Infect 2009;15:380-6.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım, Prof. Dr. Okan Töre'ye; Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na; her konuda yardımlarını, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya; tezimin hazırlanması, yürütülmesi ve uzmanlık eğitimim boyunca çok büyük emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Halis Akalın'a; bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her zaman insan ilişkileri konusunda örnek aldığım hocam Prof. Dr. Reşit Mistik'a; asistanlığım boyunca her zaman her konuda desteklerini hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Yasemin Heper, Doç. Dr. Emel Yılmaz'a; tezimin mikoloji ile ilgili bölümünün yürütülmesinde büyük emeği olan Prof. Dr. Beyza Ener'e; İmmünoloji Bilim Dalı'nda tezimin çalışılmasında ilgi ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Ferah Budak'a; her türlü bilgi ve deneyimlerinden faydalanmam yanında laboratuvar pratiği kazanmamda büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Güher Göral, Prof. Dr. Cüneyt Özakin, Prof. Dr. Barbaros Oral, Doç. Dr. Melda Sınırtaş ve Doç. Dr. Oktay Alver'e, bizlere destek ve yardımını esirgemeyen değerli uzmanımız Uzm Dr Esra Kazak'a, tezimin çalışılmasında her zaman yardım elini uzatan Figen Aymak ve Elif Uğurgün'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, tüm Enfeksiyon Hastalıkları hemşireleri ve personeline, laboratuvar ve kan merkezinde görev yapan hemşire, biyolog, teknisyen ve personel arkadaşlarıma, tezimin istatistik analizini yapan Gökhan Ocakoğlu'na çok teşekkür ederim.

Tıp mesleğindeki en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık görevim boyunca her akşam huzurlu bir yuvaya dönme mutluluğunu bana yaşatan eşime; günler ve gecelerce ondan uzak kalmama rağmen beni sevmekten vazgeçmeyen kızım Gökçe'ye; bu yola çıktığım ilk günden bugüne kadar maddi manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen kıymetli anne ve babama teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

30.10.1983 tarihinde Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi İznik'de tamamladım. 2001 yılında İznik Şehit Sedat Pelit Süper Lisesi'nden mezun olup Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak girdim. Evli ve bir çocuk annesiyim.