

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL
ARAŞTIRMALAR**

Editör: Doç.Dr. Buket ERTÜRK ŞENGEL

yaz
yayınları

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Editör

Doç.Dr. Buket ERTÜRK ŞENGEL

yaz
yayınları

2026

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Alanında Bilimsel
Araştırmalar**

Editör: Doç.Dr. Buket ERTÜRK ŞENGEL

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayımlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8574-85-2

Mart 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Küresel Sorun Candida Auris.....	1
<i>Buket ERTÜRK ŞENGEL</i>	
Toplumda Gelişen Pnömonilerde Tedavi Seçenekleri, Süreleri ve Kombinasyon Tedavisinin Yeri.....	18
<i>Ayşe Serra ÖZEL</i>	
Respiratuvar Sinsityal Virüs.....	27
<i>Lütfiye Nilsun ALTUNAL</i>	
Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	38
<i>Adem KÖSE</i>	
Kandidemi ve Kandidemi Yönetiminde Temel İlkeler ...	52
<i>Sarp SİNGİL</i>	
Kandidemide Antifungal Tedavi Yaklaşımları	64
<i>Sarp SİNGİL, Sabri ATALAY</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KÜRESEL SORUN *CANDIDA AURIS*

Buket ERTÜRK ŞENGEL¹

1. GİRİŞ

Candida auris, 2009 yılında Japonya’da bir hastanın dış kulak kanalı akıntısından alınan örnekte ilk defa tespit edildi. "Auris" Latince’de kulak anlamına geldiğinden bu kandida türü *C. auris* olarak isimlendirildi. Japonya’da uzun bir boşluk döneminden sonra, 2017’de ikinci *C. auris* vakası ve 2018’de de beş vaka tespit edildi. Ancak Japonya’daki boşluk döneminde, dünya çapında birçok *C. auris* vakası tespit edildi, kıtalar arası yayıldı ve küresel bir tehdit olarak kabul edildi.

C. auris, 2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından acil antimikrobiyal direnç tehditleri arasında listelenen ilk mantardır. Diğer kandida türlerinden, çevresel yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi, kolay yayılması, özel teknoloji olmadan standart laboratuvar teknikleri ile tanımlanmasının zor olması ve birçok antifungal ilaca direnç gösterebilmesi gibi özelliklerle ayrılır. Bu özellikleri nedeniyle vakalarının büyük çoğunluğu hastaneler ve uzun süreli bakım merkezleri gibi sağlık hizmeti ortamlarından bildirilmiştir ve bu durum patojenin esas olarak sağlık hizmeti ilişkili bir ajan olduğunu göstermektedir. Özellikle yoğun bakım üniteleri, onkoloji servisleri, transplantasyon üniteleri ve uzun süreli mekanik ventilasyon gerektiren hasta grupları yüksek risk altındadır.

¹ Doçent Doktor, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ORCID: 0000-0003-2182-4693.

Ayrıca çevresel bulaşın kolay olması, geleneksel tanı yöntemleriyle tanı konulmasındaki zorluklar ve tanı konulsa bile antifungal ilaçlara karşı yüksek direnç tedavi başarısızlığı ve maalesef yüksek mortaliteyi de beraberinde getirmektedir. Mart 2023'te Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki vakaların 2020 ile 2021 yılları arasında üç katına çıktığını ve birinci basamak antifungal tedavilere dirençli vakalarda üç kat artış olduğunu bildirdi. Bu yüksek direnç seviyesinin mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

C. auris'in önemi sadece bireysel hasta morbiditesi ve mortalitesi ile sınırlı değildir; aynı zamanda hastane düzeyinde salgınlara yol açabilmesi ve standart enfeksiyon kontrol uygulamalarıyla dahi eradikasyonunun zor olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri

C. auris, askomisetler grubunda yer alan bir mayadır. Fenotipik olarak birçok klasik kandida türüne benzerlik gösterdiği için, rutin laboratuvar yöntemleriyle yanlış tanımlanabilmektedir (örneğin *Candida haemulonii* veya *Candida famata* olarak rapor edilebilmektedir).

Başlıca özellikleri:

- 37–42°C gibi yüksek sıcaklıklarda üreyebilmesi
- Tuzlu ve kuru ortamlara görece dayanıklı olması
- Biyofilm oluşturabilmesi
- Çoklu antifungal direnç potansiyeli

Tüm bu özellikler *C. auris*'in hastane ortamlarında kalıcı olmasına ve maalesef dezenfeksiyon uygulamalarına karşı direnç göstermesine katkıda bulunur.

2.2. Epidemiyoloji ve Küresel Yayılım

C. auris'in dikkat çekici yönlerinden biri, farklı kıtalarda eş zamanlı olarak ortaya çıkmış olmasıdır. Yapılan moleküler çalışmalar en az dört klonun; Güney Asya (clade I), Doğu Asya (clade II), Afrika (clade III) and Güney Amerika (clade IV), bulunduğunu göstermektedir. Son zamanlarda İran klonu da (clade V) tespit edilmiştir. Bu durum, patojenin tek bir merkezden yayılmasından ziyade, farklı bölgelerde bağımsız olarak evrimleştiğini düşündürmektedir. Vakaların büyük çoğunluğunu yoğun bakım hastaları, uzun süre hastanede yatanlar hastalar, çoklu antibiyotik ve antifungal kullanmış bireyler, santral kateter, üriner kateter, trakeostomi gibi invaziv cihazı olanlar hastalar oluşturmaktadır.

3. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri diğer kandida türleri ile aynıdır; uzun hastane yatışı, yoğun bakım yatış öyküsü, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme (TPN), abdominal cerrahi, diyabet, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner kateter yada santral venöz katetere sahip olmak, immünsüpresyon (hematolojik malignite, transplantasyon, steroid). Diğer kandida türlerinden farklı olarak antifungal kullanım öyküsü olması *C. auris* için risk faktörüdür. Bir kohortta, vakaların yaklaşık %50'si *C. auris* enfeksiyonu tanısı sırasında veya hemen öncesinde antifungal tedavi almış olduğu gösterilmiştir. Tüm bu faktörler hem kolonizasyonu hem de invaziv enfeksiyonu kolaylaştırır.

4. BULAŞ YOLLARI

Kandida türlerinin kan dolaşımına girmesinin üç ana yolu vardır:

- Gastrointestinal sistem mukozal bariyerinden
- İntravasküler kateterden
- Piyelonefrit gibi lokalize bir enfeksiyon odağından

Gastrointestinal sistem — Gastrointestinal sistem mukozası yoluyla translokasyon, hem nötropenik hastalarda hem de yoğun bakım ünitesi hastalarında kandida türlerinin kan dolaşımına girmesinin en yaygın mekanizmasıdır. Kandida normal intestinal floranın bir parçasıdır. Belirtilen risk faktörleri nedeniyle mayalar aşırı çoğalır ve ardından önce bağırsaktan lenfatiklere ve daha sonra kan dolaşımına geçerler. Ayrıca bağırsak mukozasını bozan (mukozit) kemoterapötik ajanlar ve mikroporforasyonlar nedeniyle translokasyon da kandidemiye sebep olabilmektedir.

İntravasküler kateterler — Özellikle santral arteriyel ve venöz kateterler olmak üzere kandida kolonizasyonu meydana gelebilir ve kateter lümeninin daha sonraki kolonizasyonuna ve sonuçta kandidemiye yol açabilir.

TPN, kandidemi için önemli bir risk faktörüdür. TPN'nin kandidemi riskini artırma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. TPN solüsyonlarında bulunan lipid emülsiyonunun silikon-elastomer kateterlerde biyofilm oluşumunu artırabileceği ve *C. albicans*'ın üremesini destekleyebileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, tüm TPN santral venöz kateterler yoluyla uygulandığından, enfeksiyonların çoğunun muhtemel nedeni kateterin varlığıdır.

Lokalize odak — Lokalize bir enfeksiyon odağından kan dolaşımına yayılma nispeten nadirdir, ancak enfekte idrarın

akışını engelleyen bir obstrüksiyon nedeniyle veya dışarıdan bası ile ilişkili asendan idrar yolu enfeksiyonu görülebilmektedir.

C. auris'in diğer temel bulaş yolu doğrudan ve dolaylı temastır. Klasik kandida türlerinin aksine *C. auris*, çevresel yüzeylerde uzun süre yaşayabilir ve bu yönüyle bakteriyel patojenlere (örneğin *Acinetobacter baumannii* veya *Clostridioides difficile*) benzer bir davranış sergiler. Bu özelliği nedeniyle hastanelerde tek bir hastadan başlayıp aynı servisteki çok sayıda hastaya yayılmasına neden olabilir ("Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Candida auris* (*C. auris*)," April, 2024). *C.auris*'in solunum yoluyla veya damlacık yoluyla bulaştığına dair bir kanıt yoktur.

Başlıca mekanizmalar ("Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Candida auris* (*C. auris*)," April, 2024):

- Kolonize veya enfekte hastayla doğrudan temas
- Sağlık personelinin elleri
- Eldiven, önlük gibi kişisel koruyucu ekipmanların uygunsuz kullanımı
- Kontamine tıbbi cihazlar
- Hasta çevresindeki yüzeylerdir.

5. KOLONİZASYON & ENFEKSİYON

Kolonizasyon, *C. auris*'in hastanın vücudunda bulunması ancak klinik enfeksiyon bulgusu oluşturmaması durumudur. En sık kolonizasyon bölgeleri, cilt (aksilla, kasık), burun ve orofarenks, rektal/perianal bölgedir. Kolonize bireyler semptom göstermeyebilirler ancak çevresine mantar yaymaya devam ederler. Bu nedenle kolonizasyon, *C. auris* için epidemiyolojik açıdan enfeksiyon kadar önemlidir. En yüksek kolonizasyon prevalansı, ventilatör kullanılan ünitelerdeki hastalarda (%23-71)

bildirilmiştir. Vakalara yakın temas durumlarında ise (son bir ay içinde mevcut veya geçmiş oda temasları) %12-21 oranında kolonizasyon belgelenmiştir.

Enfeksiyon durumunda ise *C. auris* steril alanlara invaze olur. Etken kandidemi, kateter ilişkili kandidemi, üriner sistem enfeksiyonu, yara ve cerrahi alan enfeksiyonu, nadiren de pnömoni ve menenjit olarak prezente olur.

6. TANI

6.1. Tanı ve Sonrasında Yapılması Gerekenler

Diğer kandida türleri gibi *C. auris* tanısı da genellikle kan ve diğer vücut sıvı kültürleri ile konur. Yine de *C. auris*'i kültür ile tanımlamak diğer sık görülen kandida türlerinden daha zordur. Diğer maya türleri ile özellikle de *C. haemulonni* ile karışabilir. Tanımlamak için özel laboratuvar testleri gerekir. *C. auris*'in tanısı için önerilen yöntemler MALDI-TOF MS, PCR temelli yöntemler, sekanslamadır. Konvansiyonel biyokimyasal testler sıklıkla yanlış tanımlama yapar. Bir çalışmada yanlış tanımlanan 17 *C. auris* suşunun ortalama 27.5 gün sonra doğru tanımlandığı ve gecikmiş *C.auris* tanılı hastaların 30 günlük mortalitelerinin %35.2 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sonradan *C. auris* olduğu anlaşılan suşların 12'sinin *C. haemulloni*, 2'sinin *C. albicans*, 2'sinin *C. tropicalis* ve 1 tanesinin *C. famata* olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada tespit edildiğinde *C. auris* olduğundan şüphelenilmesi gereken kandida türlerinin yine *C. haemulloni*, *C. sake*, *C. catenulata*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* ve *Rhodotorula glutinis* olduğu belirtilmiştir. Mikrobiyolojik özellikleri açısından *C. auris*, *C. haemulloni*'nin aksine hemen hemen hiçbir zaman kısa pseudohif oluşturmaz. Germtüp oluşturmayan tomurcuklanan bir mantardır. Tablo

6.1’de *C. auris* tanımlama metodları ve bu metodlarla yanlış tanımlanan kandida türleri verilmiştir.

Bir hastada *C. auris* saptandığında, enfeksiyon kontrol ekibine derhal bildirim yapılmalıdır. Hasta izole edilmeli ve aynı servisteki temaslı hastaların taranması gerekmektedir. Birden fazla hasta olması durumunda hastalar kohortlanmalıdır. Mutlaka çevresel temizlik protokollerinin artırılması gerekmektedir.

Tablo 6.1. *C. auris* tanımlama metodları ve yanlış tanımlanan kandida türleri

Tanımlama metodu	<i>C. auris</i>’in sıklıkla yanlış tanımlandığı kandida türleri
Vitek 2 YST	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida duobushaemulonii</i>
API 20C	<i>Candida sake</i> <i>Rhodotorula glutinis</i>
BD Phoenix yeast identification system	<i>Candida catenulate</i> <i>Candida haemulonii</i>
Microscan	<i>Candida guilliermondi</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida famata</i> <i>Candida lusitaniae</i>

6.2. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

El hijyeni, *C. auris* kontrolünde en kritik basamaktır. Alkol bazlı el antiseptikleri etkilidir. Eller görünür kirliyse sabun ve su tercih edilmelidir. Eldiven kullanımı el hijyeninin yerine geçmediği unutulmamalıdır. Hastalar mümkünse tek kişilik odalara alınmalıdır. Hasta başı ekipmanların kişiye özel olması sağlanmalıdır. Oda giriş-çıkışları sınırlandırılmalıdır.

Yüzeylerin temizliği için standart yüzey dezenfektanları her zaman yeterli değildir. Klor bazlı ürünler, hidrojen peroksit, EPA/AB onaylı *C. auris* etkili dezenfektanlar tercih edilmelidir. Günlük temizlik mutlaka yapılmalıdır.

Tıbbi ekipman yönetimi de çok önemlidir. Termometre, tansiyon aleti, USG probu gibi cihazlar hasta bazlı kullanılmalı,

paylaşıyorsa her kullanım sonrası yüksek düzey dezenfeksiyon yapılmalıdır.

Sağlık çalışanlarının *C. auris* farkındalığı, doğru izolasyon uygulamaları, el hijyen uyumu konularında sürekli eğitilmeleri gerekir. Bu en önemli adımlardan biridir.

Kurum içi yada kurumlar arası hasta transferinde karşı tarafa mutlaka bilgi verilmeli ve izolasyon önlemleri transfer edilen yerde de sürdürülmelidir.

CDC, hastanın kolonizasyon veya enfeksiyon durumundan bağımsız olarak tüm ortak kullanımlı odalar için öneriler sunmuştur.

- Yataklar arasında en az 90 cm mesafe bırakılması
- Doğrudan teması sınırlamak için perdeler kullanılması
- Her yatak alanının farklı bir oda gibi temizlenmesi
- Paylaşılan veya tekrar kullanılabilir tüm ekipmanları temizlenmesi
- Temizlik bezlerini ve diğer temizlik ekipmanlarını yatak alanları arasında değiştirilmesi
- Yüzeylerin daha sık temizlenmesi
- Eldivenler de dahil olmak üzere kullanılan kişisel koruyucu ekipmanlarının değiştirilmesi
- Her odaya giriş ve çıkışta el hijyeni uygulanması

6.3. Dekolonizasyon

Şu an için *C. auris* için etkin ve standart bir dekolonizasyon protokolü yoktur. Klorheksidin banyolarının kolonizasyonu azaltabileceğine dair sınırlı veriler vardır ancak kesin eradikasyon sağlanamaz.

Birçok yaygın hastane dezenfektanı *C. auris*'e karşı etkili değildir. *C. albicans*'a karşı etkili olan bazı ürünler *C. auris*'e karşı etkili olmayabilir. Giderek artan veriler, yalnızca kuaterner amonyak bileşiklerine (QAC'ler) dayanan ürünlerin etkili olmadığını göstermektedir. UV ışın ve buharlaştırılmış hidrojen peroksit hakkındaki veriler sınırlıdır. Etkili dezenfeksiyon için gerekli parametreler henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu yöntemler yalnızca standart temizlik ve dezenfeksiyon yöntemlerine ek olarak kullanılmalıdır.

Endişe duyulan bir konu da kolonize yada enfekte kişilerin birlikte yaşadığı kişilerdir. Sağlık otoritelerine göre sağlıklı ev halkı üyelerinin *C. auris* enfeksiyonu veya kolonizasyonu geliştirme riski genel olarak çok düşüktür. Çoğu vaka sağlık hizmeti ortamlarında (hastane, uzun süreli bakım tesisleri vb.) bildirilmiştir ve ev ortamında bulaşın yaygın olduğu gösterilmemiştir. Bu nedenle rutin tarama veya özel izolasyon önlemleri çoğu hane için gerekli görülmemektedir.

6.4. Tarama

C. auris kolonizasyonunun taranması, sağlık tesislerinde yayılımı önlemek için önemli bir stratejidir. Kolonize olmuş hastaları belirlemek, sağlık tesislerinin uygun enfeksiyon kontrol önlemlerini uygulamasına olanak tanır.

Hangi hastaların taranacağına ve taramanın ne sıklıkla yapılacağına karar verirken çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. CDC önerilerine göre kimin ne zaman taranacağı Tablo 2'de verilmiştir.

Daha önceki *C. auris* salgınları sırasında yapılan çalışmalarda, sağlık çalışanlarında kolonizasyonun nadiren, hatta hiç görülmediği tespit edilmiştir. Ayrıca sağlık çalışanlarının *C. auris* açısından taranmasını da önerilmemektedir. Hem el hijyeni hem bariyer önlemleri gibi önerilen enfeksiyon kontrol

önlemlerine uyulması, sağlık çalışanlarına bulaşmayı önleyecektir.

Tablo 6.4. Kim, ne zaman taranmalı

<i>C. auris</i> kolonizasyon riski yüksek olan hastalar;	Örnek
<i>C. auris</i> ile enfekte veya kolonize olmuş bir hasta ile epidemiyolojik bağlantısı olan kişiler.	-Taburcu olmuş olsa bile <i>C. auris</i> enfeksiyonu olan bir hasta ile aynı odayı, üniteyi veya diğer bakım alanlarını paylaşmak, - <i>C. auris</i> enfeksiyonu olan bir kişiyle aynı dönemde aynı personel tarafından bakım almak veya - Özellikle yeterli temizlik ve dezenfeksiyon konusunda endişesi varlığında, <i>C. auris</i> enfeksiyonu olan bir hasta tarafından kullanılan ortak tıbbi ekipmanı paylaşmış olmak.
<i>C. auris</i> ile enfekte veya kolonize olmuş bir hasta aynı dönemde geçmişte sağlık hizmeti almış hastalar:	-O esnada <i>C. auris</i> bulaşından şüphelenildiği veya bunun doğrulandığı tesisler -Yüksek yoğunluklu akut sonrası bakım tesisleri -<i>C. auris</i> prevalansının yüksek olduğu bir bölgede bulunan tesisler
<i>C. auris</i> enfeksiyonuna yakalanma risk faktörlerine sahip hastalar:	-Mekanik ventilasyon - santral kateterler, beslenme tüpleri, idrar kateterleri vb. dahil tıbbi cihaz kullanımı -Karmaşık veya yüksek yoğunluklu tıbbi bakım alma - özellikle yüksek riskli merkezlerde sık veya uzun süreli sağlık hizmeti ziyaretleri -Diğer çoklu ilaca dirençli organizmalarla kolonizasyon veya enfeksiyon

6.5. Önlemlerin uygulama süresi

Hastalar, akut enfeksiyon tedavi edilip iyileştikten sonra bile, aylarca, hatta belki de yıllarca *C. auris* ile kolonize kalabilirler. CDC, sağlık kuruluşuna bağlı olarak, tüm yatarak

tedavi süresince temas önlemlerinin devam ettirilmesini önermektedir.

Sürveyans raporlarında dört yıldan daha uzun süre kolonize kalan hastaları tespit etmiştir ve daha da uzun süre devam etmesi muhtemel görülmektedir. Çok sayıda hastada, birden fazla negatif sürüntüden sonra *C. auris* pozitif saptanmıştır. Sağlık kuruluşlarında, özellikle ventilatör desteği alan hastaların takiplerinde, kolonizasyonun uzun bir süre boyunca devam ettiğini gösterilmiştir. Bu nedenle *C. auris* kolonizasyonu için yeniden değerlendirme rutin olarak önerilmemektedir.

Pacilli ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, pozitif *C. auris* tarama sonucunu takiben bir veya daha fazla negatif tarama sonucu olan hastaların %50'sinden fazlasında daha sonra tarama sonuçlarının pozitif tarama olduğu belirtilmiştir.

Bir hastanın bir bakım seviyesinden diğerine taburcu edilme kararı, enfeksiyon veya kolonizasyonun varlığına veya yokluğuna değil, klinik kriterlere ve kabul eden tesisin bakım sağlama yeteneğine dayanmalıdır.

7. TEDAVİ

C. auris genellikle sık kullanılan antifungal ilaçlara yanıt vermez. Antifungal tedavi ile ilgili *C. auris* duyarlılığı için EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing)'de tanımlanmış breakpointler yoktur. Tüm *C. auris* izolatlarının duyarlılık testlerinin yapılması ve ilgili kandida türlerini baz alınarak MIC breakpointlerinin yol göstermesi önerilmektedir. Çalışmadan elde edilen verilere göre suşların hemen hepsi flukonazol dirençli (MIC ≥ 32), ekinokandinler etkili, amfoterisin B ise empirik tedavide için uygun olarak bulunmuştur (2, 4-7). In vitro veriler, izolatların neredeyse

tamamının flukonazole dirençli olduğunu, yaklaşık %35'inin amfoterisin B'ye ve %5'inin de ekinokandinlere dirençli olduğunu göstermektedir. Bu durumda *C. auris* enfeksiyonlarında ekinokandinler ilk tercihtir. Yine de bazı *C.auris* enfeksiyonları üç ana grup antifungale de dirençli olabilir. Bu durumda enfeksiyonu tedavi etmek için birçok sınıf antifungalın bir arada ve yüksek dozda kullanılması gerekebilir. Ancak tedavinin başarısı kaynak kontrolü sağlanması ile (kateterin çıkarılması vb.) doğrudan ilişkilidir.

C. auris, modern tıbbın ortaya çıkardığı en önemli nasokomiyal fungal patojenlerden biridir. Kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımının doğru yapılması, erken tanı, temaslı taraması ve güçlü enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığı takdirde hastane çapında salgınlara yol açabilmektedir. Bu nedenle *C. auris* sadece bir mikrobiyolojik ajan değil, aynı zamanda enfeksiyon kontrolünün, antimikrobiyal yönetimin ve sağlık sisteminin dayanıklılığının bir göstergesi haline gelmiştir.

KAYNAKÇA

- Abdolrasouli, A., Armstrong-James, D., Ryan, L., & Schelenz, S. (2017). In vitro efficacy of disinfectants utilised for skin decolonisation and environmental decontamination during a hospital outbreak with *Candida auris*. *Mycoses*, 60(11), 758-763. doi:10.1111/myc.12699
- Adams, E., Quinn, M., Tsay, S., Poirot, E., Chaturvedi, S., Southwick, K., *Candida auris* Investigation, W. (2018). *Candida auris* in Healthcare Facilities, New York, USA, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*, 24(10), 1816-1824. doi:10.3201/eid2410.180649
- Arendrup, M. C., Prakash, A., Meletiadis, J., Sharma, C., & Chowdhary, A. (2017). Comparison of EUCAST and CLSI Reference Microdilution MICs of Eight Antifungal Compounds for *Candida auris* and Associated Tentative Epidemiological Cutoff Values. *Antimicrob Agents Chemother*, 61(6). doi:10.1128/AAC.00485-17
- Biswas, C., Wang, Q., van Hal, S. J., Eyre, D. W., Hudson, B., Halliday, C. L., Chen, S. C. (2020). Genetic Heterogeneity of Australian *Candida auris* Isolates: Insights From a Nonoutbreak Setting Using Whole-Genome Sequencing. *Open Forum Infect Dis*, 7(5), ofaa158. doi:10.1093/ofid/ofaa158
- Borman, A. M., Szekely, A., & Johnson, E. M. (2017). Isolates of the emerging pathogen *Candida auris* present in the UK have several geographic origins. *Med Mycol*, 55(5), 563-567. doi:10.1093/mmy/myw147
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Candida auris* (*C. auris*). (April, 2024). Retrieved from <https://www.cdc.gov/candida-auris/site.html#hcp>

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*. (July 08, 2016). Retrieved from <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *C. auris*: Screening Recommendations for Healthcare Facilities. (Dec 15, 2025). Retrieved from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/screening-hcp/index.html>
- Chow, J. K., Golan, Y., Ruthazer, R., Karchmer, A. W., Carmeli, Y., Lichtenberg, D. A., Hadley, S. (2008). Risk factors for *albicans* and non-*albicans* candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 36(7), 1993-1998. doi:10.1097/CCM.0b013e31816fc4cd
- Chow, N. A., de Groot, T., Badali, H., Abastabar, M., Chiller, T. M., & Meis, J. F. (2019). Potential Fifth Clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerg Infect Dis*, 25(9), 1780-1781. doi:10.3201/eid2509.190686
- Forsberg, K., Woodworth, K., Walters, M., Berkow, E. L., Jackson, B., Chiller, T., & Vallabhaneni, S. (2019). *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*, 57(1), 1-12. doi:10.1093/mmy/myy054
- Kathuria, S., Singh, P. K., Sharma, C., Prakash, A., Masih, A., Kumar, A., Chowdhary, A. (2015). Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and

- Etest Method. *J Clin Microbiol*, 53(6), 1823-1830.
doi:10.1128/JCM.00367-15
- Kean, R., Brown, J., Gulmez, D., Ware, A., & Ramage, G. (2020). *Candida auris*: A Decade of Understanding of an Enigmatic Pathogenic Yeast. *J Fungi (Basel)*, 6(1).
doi:10.3390/jof6010030
- Lockhart, S. R., Etienne, K. A., Vallabhaneni, S., Farooqi, J., Chowdhary, A., Govender, N. P., Litvintseva, A. P. (2017). Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis*, 64(2), 134-140. doi:10.1093/cid/ciw691
- Lyman, M., Forsberg, K., Sexton, D. J., Chow, N. A., Lockhart, S. R., Jackson, B. R., & Chiller, T. (2023). Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med*, 176(4), 489-495.
doi:10.7326/M22-3469
- Noble, B. A., Jurcic Smith, K. L., Jones, J. D., Galvin, B. W., & Timbrook, T. T. (2023). *Candida auris* rates in blood culture on the rise: results of US surveillance. *Microbiol Spectr*, 11(5), e0221623. doi:10.1128/spectrum.02216-23
- Pacilli, M., Kerins, J. L., Clegg, W. J., Walblay, K. A., Adil, H., Kemble, S. K., Black, S. R. (2020). Regional Emergence of *Candida auris* in Chicago and Lessons Learned From Intensive Follow-up at 1 Ventilator-Capable Skilled Nursing Facility. *Clin Infect Dis*, 71(11), e718-e725.
doi:10.1093/cid/ciaa435
- Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 20(1), 133-163.
doi:10.1128/CMR.00029-06

- Playford, E. G., Marriott, D., Nguyen, Q., Chen, S., Ellis, D., Slavin, M., & Sorrell, T. C. (2008). Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med*, 36(7), 2034-2039. doi:10.1097/CCM.0b013e3181760f42
- Satoh, K., Makimura, K., Hasumi, Y., Nishiyama, Y., Uchida, K., & Yamaguchi, H. (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*, 53(1), 41-44. doi:10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x
- Schwartz, I. S., & Hammond, G. W. (2017). First reported case of multidrug-resistant *Candida auris* in Canada. *Can Commun Dis Rep*, 43(7-8), 150-153. doi:10.14745/ccdr.v43i78a02
- Sears, D., & Schwartz, B. S. (2017). *Candida auris*: An emerging multidrug-resistant pathogen. *Int J Infect Dis*, 63, 95-98. doi:10.1016/j.ijid.2017.08.017
- Tsay, S., Welsh, R. M., Adams, E. H., Chow, N. A., Gade, L., Berkow, E. L., Jackson, B. R. (2017). Notes from the Field: Ongoing Transmission of *Candida auris* in Health Care Facilities - United States, June 2016-May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 66(19), 514-515. doi:10.15585/mmwr.mm6619a7
- Velasco, E., & Bigni, R. (2008). A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27(11), 1071-1078. doi:10.1007/s10096-008-0546-y
- World Health Organisation (WHO). Fungal priority pathogens list to guide research, development and public health

action. (2022). Retrieved from <https://gaffi.org/wp-content/uploads/WHO-FPPL-2022.pdf>

Yune, P. S., Coe, J., Rao, M., & Lin, M. Y. (2023). Candida auris in skilled nursing facilities. *Ther Adv Infect Dis*, 10, 20499361231189958. doi:10.1177/20499361231189958

TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİLERDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ, SÜRELERİ VE KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN YERİ

A. Serra ÖZEL¹

1. GİRİŞ

Toplum kökenli pnömoni, hastane yatışı olmaksızın toplumda gelişmiş olan akciğer parankimi enfeksiyonudur ve tüm dünyada artan mortalite ve morbiditenin önemli sebepleri arasındadır. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte ileri yaş, eşlik eden komorbiditeler ve bağışıklık baskılanması durumlarında ağır seyredebilmekte ve hastane yatışı gerektirebilmektedir.

Toplum kökenli pnömoninin dünya genelindeki insidansı yaklaşık 1000 kişi-yıl başına 1,5 ile 14 olgu arasında değişmektedir ve bu oran coğrafi bölgeye, mevsimsel faktörlere ve nüfusun demografik özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir (Tsoumani et al., 2023).

Toplum kökenli pnömoni oldukça geniş bir etyolojiye sahiptir. Sıklıkla karşılaşılan etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve solunum yolu virüsleridir. Bununla birlikte patojen tanımlaması yatan hastalarda bile oldukça zor olmaktadır. *S. pneumoniae* çoğu ülkede toplum kökenli pnömoni ile ilişkili en sık izole edilen patojen olmakla birlikte, atipik patojenlerin insidansı dünyada

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID: 0000-0003-2111-1183.

son dekatlarda %20–28 arasında artış eğilimi göstermiştir (Xu et al., 2022).

Yeni ve tekrarlayan enfeksiyon hastalıkları, moleküler teknolojideki ilerlemeler, antibiyotik direnci, yaşam tarzı ve bağışıklama uygulamaları toplum kökenli pnömoni etiyolojisinde değişikliklere neden olmuştur. Antibiyotik seçiminin lokal patojen dağılımı ve antimikrobiyal direnç paternlerine göre ampirik olarak yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte aşılama oranlarındaki farklılıklar sebebiyle patojenlerin dağılımı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir.

S. pneumoniae halen yaygın bir toplum kökenli pnömoni etkeni olmakla birlikte, bazı ülkelerde artık önde gelen pnömoni nedeni değildir (He, 2024). Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans azalmakla birlikte *S. pneumoniae* en sık bakteriyel etken olmaya devam ederken, Norveç ve Çin'de yapılan çalışmalarda en sık etkenlerin *H. influenzae* ve *M. pneumoniae* olduğu bildirilmiştir (Markussen et al., 2024; Shoar & Musher, 2020; Xu et al., 2022; Zhang et al., 2023). Türkiye'de önceki yıllarda yapılan çalışmalarda *S. pneumoniae* en sık etken olarak saptanmış, ancak son yıllarda *H. influenzae* suşlarında artış bildirilmiştir (Karabulut et al., 2024; Köksal et al., 2010).

1.1. Pnömoni Hastalarında İkili Antibiyotik Tedavisinin Yeri

Yıllar içinde artan antibiyotik direncinin önüne geçilebilmesi açısından toplum kökenli pnömönide uygun antibiyotik tedavisinin uygun süre ve dozlarda uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Pnömonilerde ikili tedavide kullanılan makrolidlerin etkileri; hava yolu epitel bütünlüğünün korunması, mukus üretiminin azaltılması, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu, makrofaj fagositozu ve T hücresi aracılı bağışıklığın baskılanması yoluyla ortaya çıkmaktadır (Altenburg et al., 2011).

Türk Toraks Derneği'nin 2021 toplum kökenli pnömoni
uzlaşısı raporunda;

- Ayaktan takip edilen ve komorbiditesi olmayan pnömoni olgularında;
 - o Tekli amoksisilin veya amoksisilin ile doksisiklin ya da
 - o Makrolid kombinasyonu önerilmektedir.
- Komorbiditesi bulunan olgularda ise;
 - o İkinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler,
 - o Amoksisilin-klavulanik asit tek başına veya makrolid/doksisiklin ile kombinasyon halinde ya da
 - o Tekli solunum kinolonu önerilmektedir.

Beta-laktamlara makrolid eklenmesinin hastaneye yatan ağır pnömonili hastalarda mortaliteyi ve hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, atipik bakterilerin kapsanması ve makrolidlerin antiinflamatuvar etkileriyle ilişkili olabilir. Bununla birlikte, ülkemizde pnömokoklarda makrolid direncinin %33–51 civarında olması nedeniyle makrolid monoterapisi önerilmemektedir.

IDSA/ATS 2019 rehberinde;

- Komorbiditesi olmayan olgularda MRSA veya *Pseudomonas aeruginosa* için risk faktörü yoksa;
 - o Amoksisilin
 - o Doksisiklin veya
 - o Lokal pnömokok direnci %25'in altında ise makrolid monoterapisi önerilmektedir.

- Komorbiditesi olan hastalarda ise (Metlay et al., 2019);
 - o Amoksisilin-klavulanik asit veya
 - o Sefalosporin ile makrolid/doksisiklin kombinasyonu ya da
 - o Tekli solunum florokinolonu önerilmektedir

Her iki rehberde de kombinasyon tedavisinde mortalitenin daha düşük olması nedeniyle;

- Yatış gerektiren tüm hastalarda pnömoni ağırlığından bağımsız olarak (Metlay et al., 2019);
 - o Kombinasyon tedavisi veya
 - o Tekli solunum kinolonu önerilmektedir.
 - o Dirençli enfeksiyon risk faktörü bulunan hastalarda seçilecek beta-laktamların anti-pseudomonal özellikte olması gerektiği belirtilmiştir
- Avrupa ve Latin Amerika rehberlerinde, yoğun bakım gereksinimi olan şiddetli toplum kökenli pnömonide 3–5 gün süreyle beta-laktam ve makrolid kombinasyon tedavisi önerilmektedir (Martin-Loeches et al., 2023). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulunan toplum kökenli pnömoni hastalarında beta-laktam ve makrolid kombinasyon tedavisi alan grupta erken klinik yanıt oranı daha yüksek bulunmuş, beta-laktam monoterapisi alan grupta ise taburculuk süresi daha uzun saptanmıştır (Bai et al., 2024; Giamarellos-Bourboulis et al., 2024).

Retrospektif ve küçük prospektif çalışmalarda şiddetli toplum kökenli pnömonide beta-laktam ve makrolid kombinasyon tedavisi alan hastalarda mortalite daha düşük saptanmış olmakla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda beta-laktam monoterapisi ile kombinasyon tedavisi arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Ceccato et al., 2019; Garin et al., 2014; Jia et al., 2024). Hastane yatışı olan hastalarda yapılan etkinlik ve güvenlik çalışmalarında da klinik ve mikrobiyolojik başarı ile mortalite oranları benzer bulunmuştur (Xu et al., 2022).

1.2. Tedavi Süreleri

Rehberlerde toplum kökenli pnömonide toplam tedavi süresi en az 5 gün olarak önerilmekte, MRSA veya *P. aeruginosa* şüphesinde ise en az 7 günlük tedavi önerilmektedir. Erken klinik yanıt alınan hastalarda 5 günlük tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir (Metlay et al., 2019).

Kılavuzlara ve sistematik derlemelere rağmen, antibiyotik direncini ve yeniden yatışı önleyeceği düşüncesiyle halen uzun süreli antibiyotik tedavileri uygulanmaktadır (Yi et al., 2018; Vaughn et al., 2019). Yapılan çalışmalarda kısa süreli ve uzun süreli antibiyotik tedavileri arasında mortalite açısından fark bulunmazken, kısa süreli tedavilerde daha az advers etki gözlemlenmiştir (Dinh et al., 2021; Israelsen et al., 2023; Vaughn et al., 2022).

Sistematik derleme ve meta-analizlerde ayaktan, yatan ve ağır pnömonili hastalar dâhil olmak üzere ≤ 6 günlük tedavi sürelerinin ≥ 7 günlük tedavilere kıyasla daha düşük mortalite ve daha az advers etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tansarli & Mylonakis, 2018). Hastane yatışı olan immünkompetan, orta şiddette toplum kökenli pnömoni hastalarında yapılan bir çalışmada 3 günlük tedavi süresi ile ilave 5 günlük tedavi süresi

arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır (Dinh et al., 2021).

2. SONUÇ

şiddetli toplum kökenli pnömoni tedavisinde beta-laktam ve makrolid kombinasyonu önerilmektedir. Hafif ve orta şiddetteki pnömonilerde beta-laktam monoterapisinin etkinliğini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastane yatışı olan ve klinik yanıt alınan hastalarda antibiyotik tedavi süresi 5 günü geçmemelidir.

KAYNAKÇA

- Altenburg, J., et al. (2011). Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics. *Respiration*, 81, 67–74.
- Bai, A. D., et al. (2024). Comparative effectiveness of antibiotic regimens. *Chest*, 165(1), 68–78.
- Ceccato, A., et al. (2019). Effect of combined β -lactam/macrolide therapy. *Chest*, 155, 795–804.
- Dinh, A., et al. (2021). Discontinuing β -lactam treatment after 3 days. *The Lancet*, 397(10280), 1195–1203.
- Garin, N., et al. (2014). β -lactam monotherapy vs combination treatment. *JAMA Internal Medicine*, 174, 1894–1901.
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., et al. (2024). Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in CAP. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(4), 294–304.
- He, L. X. (2024). Pay attention to new evolution trends in the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 47(6), 576–581.
- Israelsen, S. B., et al. (2023). Short-course antibiotic therapy of 5 days. *BMJ Open*, 13(7), e069013.
- Jia, W., et al. (2024). Addition of macrolide antibiotics. *Journal of Infectious Diseases*.
- Karabulut, N., et al. (2024). The epidemiological features and pathogen spectrum of respiratory tract infections. *Diagnostics*, 14(11), 1071.
- Köksal, I., et al. (2010). Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey. *Tuberkuloz ve Toraks*, 58, 119–127.

- Markussen, D. L., et al. (2024). Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised adults. *International Journal of Infectious Diseases*, 143, 107019.
- Martin-Loeches, I., et al. (2023). ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for severe CAP. *Intensive Care Medicine*, 49(6), 615–632.
- Metlay, J. P., et al. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), e45–e67.
- Shoar, S., & Musher, D. M. (2020). Etiology of community-acquired pneumonia in adults: A systematic review. *Pneumonia*, 12, 11.
- Tansarli, G. S., & Mylonakis, E. (2018). Short-course antibiotic treatments. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62, e00635-18.
- Tsoumani, E., Carter, J. A., Salomonsson, S., Stephens, J. M., & Bencina, G. (2023). Clinical, economic, and humanistic burden of community-acquired pneumonia in Europe: A systematic literature review. *Expert Review of Vaccines*, 22(1), 876–884.
- Vaughn, V. M., et al. (2019). Excess antibiotic treatment duration. *Annals of Internal Medicine*, 171(3), 153–163.
- Vaughn, V. M., et al. (2022). Antibiotic duration improvement initiative. *Clinical Infectious Diseases*, 75(3), 460–467.
- Xu, L.-Y., Zhang, J., Chen, Y., et al. (2022). Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: A network meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 30, 1–9.

Yi, S. H., et al. (2018). Duration of antibiotic use. *Clinical Infectious Diseases*, 66, 1333–1341.

RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS

Lütfiye Nilsun ALTUNAL¹

1. GİRİŞ

Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), *Pneumoviridae* ailesinin *Orthopneumovirus* alt ailesine mensup, zarflı, tek sarmallı, negatif iplikli RNA virüsüdür. İlk olarak 1956 yılında şempanzelerden izole edilmiştir. Adını hücre kültüründe sinsityum oluşumuyla karakteristik sitopatik etkisinden alır. RSV genomu tarafından kodlanan 10 gen ve 11 viral protein mevcuttur. Bağlanma glikoproteini (G)'ye göre A ve B olarak iki genotipi mevcuttur. Füzyon glikoproteini (F) aşısı geliştirme için hedef bölgedir (Kaler, 2023).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

RSV'ye bağlı dünyada her yıl 5 yaş altı çocuk grubunda 3,6 milyon hastane yatışı ve 100.000 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Bu hasta grubunun %50'si 6 aylıktan küçüktür ve %97'si düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (Li, 2022). ABD'de ise 5 yaş altı çocuklarda her yıl tahmini hastaneye yatışın 58.000–80.000 olduğu tahmin edilmektedir (Hamid, 2023).

Dünyada yaşlı yetişkinlerde RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonunun (RSV-ASYİ) etkisini tahmin etmek amacıyla, Ocak 1996 ile Nisan 2018 arasında yayınlanmış çalışmaların

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ORCID: 0000-0003-4794-9283

sistematiik derlemesi ve yayınlanmamış sekiz popölasyona dayalı çalışma verileri 2015 yılı nüfus tahminlerine uyarlanmıştır. Sonuç olarak dünya çapında 336.000 hastane başvurusu ve 14.000 hastane içi ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Sanayileşmiş ölkelerde ise yaklaşık 1,5 milyon vakanın %14,5'inin hastane başvurusu ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Shi,2020). ABD'de 65 yaş üstü yetişkinlerde her yıl tahmini hastaneye yatışın 60.000–160.000, tahmini yıllık ölüm sayısının ise 10.000 olduğu bildirilmektedir (Li, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2025 yılında RSV sezonlarının daha erken tespiti ve küresel hastalık yükünün daha doğru hesaplanması amacıyla influenza için kullanılan Küresel İnfluenza Gözetim ve Müdahale Sistemi'ne RSV'nin entegrasyonunu önermiştir (World Health Organization, 2025).

RSV'nin dolaşımda ortalama saptanma süresi beş ay olup çoğu ölkede mevsimsellik göstermektedir. Ilıman iklimlerde sonbahar sonu ve kış aylarında salgınlar yapmaktadır. Tropikal ve yarı tropikal iklimlerde salgınlar genellikle yağmurlu mevsimle ilişkilidir. COVID-19 salgını RSV'nin mevsimselliğini bozsa da 2022–23 RSV sezonunun mevsimsel örüntülerinin pandemi öncesi döneme benzer olduğu görölmüştür. Hem A suşu hem de B suşu genellikle bir mevsim içinde dolaşır. Suşlar arası baskınlık mevsimlere ve ölkelere göre değişmektedir. Her iki RSV alt grubu da ciddi hastalık ile ilişkilendirilmektedir.

2.2. Bulaşma

RSV yalnızca üst ve alt solunum yollarının epitel hücrelerinde çoğalır. Genellikle gözlere, buruna veya ağıza bulaşma damlacık yoluyla gerçekteşir. Tek bir öksürüğün 3000 kadar damlacık üretebildiği tahmin edilmektedir (Kaler, 2023).

Temas yolunun da RSV'nin bulaşında önemli rolü mevcuttur. Yüzey tipine bağlı olarak RSV farklı süreler boyunca aktif ve bulaşıcı olabilir. Örneğin tezgahlar, cam, plastik ve

metaller gibi gözeneksiz yüzeylerde altı saate kadar canlılığını sürdürebilmektedir (Kaler, 2023).

2.3. Klinik

Klinik diğer solunum yolu virüsleri ile benzerdir. İlk birkaç gün boyunca üst solunum yolu semptomları görülür. Hastalık genellikle ateşsiz, yavaş başlangıçlı ve şiddetli belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. RSV kliniğinde, influenzaya nazaran nazal konjesyon, prodüktif öksürük ve wheezing daha sık görülürken ateş daha az sıklıkta görülmekte ve hastalık süresi daha uzun olmaktadır (Auvinen, 2022).

Çocuklarda RSV enfeksiyonu hafif üst solunum yolu semptomlarından viral bronşiolite, bebeklerde hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon gerektiren yaşamı tehdit eden alt solunum yolu tutulumuna kadar farklı tablolarla seyredebilir (Jha, 2016).

RSV kliniği yetişkinlerde ise en sık hafif ve orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde görülmektedir. Özellikle ileri yaş ve riskli bireylerde birkaç gün sonra akut bronşit, pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akut astım atağı gibi alt solunum yolu enfeksiyonları gelişebilmektedir. RSV-ASYİ gelişimi için risk faktörleri: (Wildenbeest, 2024).

- 6 aydan küçük olmak
- 60 yaşından büyük olmak
- Komorbidite varlığı (KOAH, kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, serebrovasküler olay geçirme, iskemik kalp hastalığı, diyabetes mellitus, obezite)
- İmmünsupresif durumlar (Kök hücre nakli alıcıları, akciğer nakli alıcıları, diğer solid organ nakli alıcılar, hipogamaglobulinemi, aktif malignite, kemoterapi, yüksek doz immünosupresif ilaç kullanımı)

Şiddetli RSV enfeksiyonu ile ilişkili bazı genetik belirteçler de tanımlanmıştır. Bunlar IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, kemokin reseptörü (CCR)-5 gibi sitokin ve kemokin ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler ile toll-like reseptör (TLR)-4, kemokin reseptörü 1 (CX3CR1), sülfaktan proteini (SP)-A ve SP-D gibi virüs-hücre yüzey etkileşimleri veya hücre sinyalizasyonu ile ilişkili genlerdeki polimorfizmlerdir (Choi, 2013).

Tütün dumanına maruz kalma, hava kirliliği ve kalabalık kapalı alanlarda bulunma (kreş, huzurevi, hastane vb.) gibi çevresel şartlar da RSV'ye bağlı ağır hastalık gelişimi için risk faktörleridir.

RSV'nin erken dönem komplikasyonları arasında KOAH alevlenmesi, kalp yetmezliği alevlenmesi, hipoksi, solunum yetmezliği, bakteriyel koenfeksiyon, delirium, yoğun bakım ihtiyacı, akut iskemik kardiyak olay ve aritmi yer almaktadır. Geç dönem komplikasyonları ise işlev ve bağımsızlık kaybı, yorgunluk, akciğer ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve geç kardiyovasküler olaylardır. RSV enfeksiyonu immünsupresif bireylerde kronik akciğer allogreft disfonksiyonu ve bronşiolit obliterans nedeniyle akciğer fonksiyonlarında bozulma gibi geç dönem komplikasyonlara da neden olabilir. Bu popülasyonda uzun süreli viral yayılma ve yeni varyantların evrimi de mümkündür (Li, 2022).

2.4. Tanı

RSV'nin tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yüksek sensitivite (%84-100) ve yüksek spesifite (%97,7-100) ile altın standart testtir. Hızlı antijen testleri düşük viral yük nedeniyle yaşlı yetişkinlerde çocuklara göre önemli ölçüde daha düşük duyarlılığa sahiptir. Direkt floresan antikor testlerinin duyarlılığı da düşüktür (%23-74) ve bu nedenle yetişkinlerde kullanımı tercih edilmez. Serolojik testlerin erişkinler için klinik faydası yoktur. Hücre kültürünün ise tanı için uzun süre

gerektirmesi, virüsün değişkenliği, iyi eğitilmiş personel ihtiyacı ve seroloji veya PCR ile karşılaştırıldığında düşük duyarlılığa (%17-39) sahip olması gibi nedenlerle kullanımı kısıtlıdır (Nam, 2019)

2.5. Tedavi

RSV-ASYİ tanılı erişkin hastalara bronkodilatör, oksijen, hidrasyon ve antipiretikler gibi destek tedavisi uygulanır. İmmün yetmezliği olan hastalarda en uygun yaklaşım belirsiz olmakla birlikte lösemi ve hematopoietik hücre nakli veya akciğer nakli alıcıları gibi ciddi şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde antiviral tedaviler uygulanabilmektedir. Bu hasta grubunda en yüksek tolere edilebilir dozda ribavirin (genellikle günde iki kez 600-800 mg) ile intravenöz immün globulin (IVIG; tek doz 500 mg/kg) kombinasyon tedavisi verilen çalışmalar mevcuttur.

Çocuklarda RSV tedavisi için lisanslı tek antiviral aerosol ribavirindir. Ancak kanıt düzeyi yetersiz olduğu için güncel kılavuzlar rutin kullanımı önermemektedir. Ayrıca çok pahalı olması ve potansiyel toksik etkiler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Yetişkin hastalar için aerosol ribavirin ruhsat almamıştır. Lösemi ve hematopoietik hücre ve akciğer nakli alıcıları gibi ciddi şekilde immünsuprese hastalarda kullanımı bildirilmektedir (Jha, 2016).

Bebeklerde ve immünsuprese erişkinlerde RSV enfeksiyonu tedavisinde aerosol ribavirinle birlikte intravenöz immünoglobulin (IVIG), RSV Ig veya palivizumab (monoklonal antikor) kullanımıyla RSV-ASYİ tablosuna ilerleme ve mortalite oranlarının azaldığının gösterildiği çalışmalar mevcuttur (Kaler, 2023).

2.6. Korunma

Güncel olarak ulaşılabilir üç RSV aşısı mevcuttur. Adjuvanlı monovalent RSV aşısı (RSVPreF3; Arexvy®) ve bivalent PreF aşısı (RSVPreF; Abrysvo®) rekombinant subunit

protein aşılarıdır. Diğerleri ise F glikoproteininin pre-F biçimini kodlayan mRNA aşısıdır (mResvia®). Her üç aşının da 60 yaş üzeri ve RSV-ASYİ açısından risk grubunda olan bireyler için onayı bulunmaktadır. Mevcut bilgiler doğrultusunda RSV aşısı tek doz önerilmektedir ve rapel dozu bulunmamaktadır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC), RSV aşısını önerdiği popülasyon: (Centers for Disease Control and Prevention).

- 75 yaş ve üzeri tüm yetişkinler
- RSV-ASYİ gelişimi açısından riski yüksek 60-74 yaş aralığındaki yetişkinler
- İlk RSV mevsimine giren veya bu mevsimde doğan bebekler
- Şiddetli RSV-ASYİ için riski yüksek olan ve ikinci RSV mevsimine giren bazı küçük çocuklar
- Gebeler

RSV-ASYİ gelişimi açısından riski yüksek 60-74 yaş aralığındaki yetişkinler; kronik kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer veya solunum yolu hastalığı, son evre kronik böbrek hastalığı, komplikasyonlu diabetes mellitus, hava yolu açıklığının bozulduğu ya da solunum kası zayıflığıyla seyreden nörolojik veya nöromusküler durumlar, kronik karaciğer hastalığı, kronik hematolojik hastalıklar, ağır obezite, orta veya ağır immün yetmezlik gibi komorbid durumlara sahip olmakve bakımevinde kalmak olarak tanımlanmıştır.

Bebeklerin RSV'ye karşı korunması pasif bağışıklama ile gerçekleşmektedir. Bunun için maternal aşılama veya bebeklere monoklonal antikor uygulanması şeklinde iki korunma yaklaşımı vardır. Nirsevimab (Beyfortus®) ve palivizumab (Synagis®) gibi monoklonal antikorlar kullanılabilir. Palivizumab 1998 yılından

beri kullanılmakta ve etki süresi kısa olduğu için ayda bir uygulanmaktadır. Nirsevimab ise 2023 yılından beri uygulanmakta ve etkisi uzun olduğu için 5-6 ayda bir kullanılmaktadır. Ayrıca 32-36 gebelik haftasında RSV mevsiminde olan gebelere bivalent PreF aşısı (RSVPreF; Abrysvo®) uygulanarak bebeklerde pasif bağışıklama sağlanmaktadır.

Maternal RSV aşısı ve nirsevimab kullanımının yaygınlaşmasının bebek ve çocuklarda RSV'ye bağlı hastaneye yatış oranlarına etkisi RSV-NET ve NVSN verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. 0-7 aylık bebekler arasında 2024-2025 RSV ile ilişkili hastaneye yatış oranlarının 2018-2020 birleştirilmiş oranlarına kıyasla önemli derecede azaldığı raporlanmıştır. Tahmini en büyük oran azalması (%45-52) 0-2 aylık bebeklerde hastaneye yatışların en yoğun olduğu dönemlerde gözlemlenmiştir (Patton, 2025).

DSÖ tarafından 2025 yılında yayımlanan kapsamlı raporda ülkelerin maternal aşılama veya uzun etkili monoklonal antikor stratejilerinden en az birini ulusal programlarına dahil etmeleri önerilmiştir (World Health Organization, 2025)

Hastalıktan korunmak için el hijyeni, yıkanmamış ellerin göze sürülmemesi, hapşıрма veya öksürme sırasında kol içinin kullanılması, kontamine eşya ve yüzeylerin temizlenmesi ve hasta bireylerin izolasyonu gibi korunma yöntemleri uygulanabilir. RSV-ASYİ açısından riskli gruptaki bireyler güncel bağışıklama önerileri açısından değerlendirilmelidir.

3. SONUÇ

RSV insidansı ve prevalansı coğrafyalar, popülasyonlar ve mevsimlere göre değişmekle beraber özellikle bebekler, yaşlı bireyler ve immünsuprese hastalar için önemli bir halk sağlığı

sorunu oluşturmaktadır. Tanısal testlerin yaygın kullanımı olmadığı için RSV-ASYİ gelişimi açısından bebekler, risk grubundaki yaşlı yetişkinler ve küçük çocukların küresel ölçekteki yükü ve maliyeti net olarak bilinmemektedir.

RSV'ye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında erken tanı, uygun destek tedavisi ve risk gruplarında bağışıklama stratejilerinin uygulanması önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda geliştirilen aşılar ve monoklonal antikorlar RSV'ye karşı korunmada önemli ilerlemeler sağlamış olup, ulusal bağışıklama programlarına entegrasyonu hastalık yükünün azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Auvinen R, Syrjänen R, Ollgren J, Nohynek H, Skogberg K. (2022) Clinical characteristics and population-based attack rates of respiratory syncytial virus versus influenza hospitalizations among adults-An observational study. *Influenza Other Respir Viruses*. 16(2):276-288.
- Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Clinical guidance for RSV immunizations and vaccines. Retrieved from <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Clinical overview of RSV. Retrieved from <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/index.html>
- Choi, E. H., Lee, H. J., & Chanock, S. J. (2013). Human genetics and respiratory syncytial virus disease: Current findings and future approaches. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 372, 121–137.
- Hamid, S., Winn, A., Parikh, R., Jones, J. M., McMorrow, M., Prill, M. M., Silk, B. J., Scobie, H. M., & Hall, A. J. (2023). Seasonality of respiratory syncytial virus—United States, 2017–2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(14), 355–361. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7214a1>
- Jha, A., Jarvis, H., Fraser, C., et al. (2016). Respiratory syncytial virus. In D. S. Hui, G. A. Rossi, & S. L. Johnston (Eds.), *SARS, MERS and other viral lung infections*. Sheffield: European Respiratory Society. Jun 1. Chapter 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442240/>
- Kaler, J., Hussain, A., Patel, K., Hernandez, T., & Ray, S. (2023). Respiratory syncytial virus: A comprehensive review of

transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*, 15(3), e36342.

- Li, Y., Reeves, R. M., Wang, X., et al. (2022). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10340), 2047–2064.
- Nam, H. H., & Ison, M. G. (2019). Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ*, 366, l5021.
- Patton, M. E., Moline, H. L., Whitaker, M., et al. (2025). Interim evaluation of respiratory syncytial virus hospitalization rates among infants and young children after introduction of respiratory syncytial virus prevention products—United States, October 2024–February 2025. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 74(16), 273–281.
- Shi, T., Denouel, A., Tietjen, A. K., Campbell, I., Moran, E., Li, X., Campbell, H., Demont, C., Nyawanda, B. O., Chu, H. Y., Stoszek, S. K., Krishnan, A., Openshaw, P., Falsey, A. R., & Nair, H. (2020). Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(Suppl 7), S577–S583.
- World Health Organization. (2025). Weekly epidemiological record. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (n.d.). Respiratory syncytial virus (RSV). Retrieved from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-\(rsv\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-(rsv))
- Wildenbeest, J. G., Lowe, D. M., Standing, J. F., & Butler, C. C. (2024). Respiratory syncytial virus infections in adults: A

narrative review. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(10), 822–836.

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Adem KÖSE¹

1. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), dünya genelinde en sık görülen bakteriyel enfeksiyon grubunu oluşturur, basit sistitten septik şoka kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içerir. Nozokomiyal enfeksiyonlar içinde ÜSE'ler ilk sıradadır ve bunların %70–80'i kateter ilişkilidir. Kateter kullanım süresi uzadıkça bakteriüri gelişme riski günlük yaklaşık %3–7 artmaktadır. Bu durum, invaziv cihaz kullanımının epidemiyolojik yük üzerindeki doğrudan etkisini göstermektedir. Yoğun bakım ünitelerinde insidans daha yüksektir (1).

Artan genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz (CRE) üretimi hasta mortalitesini, hastane yatış süresini ve doğrudan ve dolaylı maliyetleri önemli ölçüde arttırmaktadır. Tekrarlayan ÜSE'leri kronik inflamasyon, böbrek hasarı, gebelik komplikasyonları, transplant kaybı ve ürosepsis gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Ayrıca gereksiz antibiyotik kullanımı, asemptomatik bakteriürinin yanlış tedavisi ve uzun süreli profilaksi uygulamaları direnç gelişimini hızlandırır. Modern yaklaşım; yalnızca etkenin eradikasyonunu değil, konak faktörlerinin, direnç gelişiminin ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini de hedefleyen bütüncül bir tedavi yönetimini gerektirir (2).

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., ORCID: 0000-0002-1853-1243.

2. EPİDEMİYOLOJİ

ÜSE'ler dünya genelinde yıllık yaklaşık 150–250 milyon epizodla küresel enfeksiyon yükünün önemli bir kısmını oluşturur. Kadınlarda yaşam boyu en az bir kez ÜSE geçirme oranı %50'nin üzerindedir; %20–30'unda rekürrens gelişir. Postmenopozal dönemde vajinal östrojen azalmasına bağlı mikrobiyota değişimi kolonizasyon riskini artırır. Erkeklerde insidans daha düşük olmakla birlikte yaş artışıyla belirgin artış gösterir ve özellikle benign prostat hiperplazisi, üriner obstrüksiyon ve invaziv girişimler sonrasında insidans artar. Toplum kökenli enfeksiyonlarda baskın etken *Escherichia coli* olup oran %70–80'dir. Bunu *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Enterococcus spp.* izler. Son on yılda en dikkat çekici değişim, toplum kökenli enfeksiyonlarda dahi ESBL (+) *E. coli* oranlarının artmasıdır. Bazı bölgelerde toplum kökenli izolatlarda ESBL oranları %20–40 düzeyine ulaşmıştır. Hastane kökenli enfeksiyonlarda ise karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE) ve özellikle KPC, NDM ve OXA-48 benzeri enzimler üreten suşlar, komplike ÜSE ve ürosepsiste mortaliteyi anlamlı şekilde artırmaktadır. Florokinolon direnci küresel olarak artış göstermekte olup birçok bölgede ampirik tedavi için güvenilirlik sınırlarının üzerine çıkmıştır. TMP-SMX direnci de coğrafi olarak değişkenlik gösterir ve yerel antibiyogram verileri ampirik tedavi kararında kritik öneme sahiptir (1, 2).

3. PATOGENEZ (3)

- **Asendan Enfeksiyon Mekanizması:** ÜSE çoğunlukla asendan yolla gelişir. Periüretal kolonizasyon sonrası bakteriler üretra boyunca ilerler, mesaneye ulaşır ve uygun koşullarda üst üriner sisteme yayılır. Hematojen yol nadirdir ve genellikle *Staphylococcus aureus* veya

Candida türleri ile ilişkilidir. Uropatojenik *E. coli* (UPEC) suşları: Tip 1 fimbria (mesane epiteline adezyon), P fimbria (üst üriner sistem tropizmi), hemolizin A, siderofor sistemleri (enterobaktin, aerobaktin), kapsüler K antijeni, FimH adezyon proteini, PapG adezinleri, sitotoksik nekrotizan faktör ve biyofilm oluşturma kapasitesi gibi virülans faktörleri taşır.

- **İntraselüler Rezervuar Hipotezi:** Mesane epitel hücrelerinde oluşturulan “quiescent intracellular reservoirs” (QIR), rekürrenslerin önemli nedenidir. Bu durum özellikle genç kadınlarda tekrarlayan sistitler için açıklayıcıdır.
- **Kateter ve Biyofilm:** Kateter yüzeyinde polisakkarit matriks içinde organize olan biyofilm yapısı, antibiyotik penetrasyonunu azaltır ve persistan bakteri kolonizasyonu sağlar. Bu nedenle Kİ ÜSE tedavisinde kateter değişimi farmakolojik tedavi kadar önemlidir.
- **Konak Faktörleri:** Toll-like Reseptör 4 aracılı yanıt, postmenopozal vajinal pH artışı, idrar akımında obstrüksiyon, nörojenik mesane, IL-6 ve IL-8 artışı ve nötrofil transmigasyonudur. Diyabetik hastalarda nötrofil fonksiyon bozukluğu nedeniyle enfeksiyon daha ağır seyredebilir (4).

RİSK FAKTÖRLERİ: Erkek cinsiyet, gebelik, yapısal anomali, taş, üriner obstrüksiyon, böbrek yetmezliği, diyabet varlığı, üriner kateter varlığı, son 3 ay antibiyotik kullanımı, ESBL kolonizasyon öyküsü ve immünsupresyon (5).

ETKEN DAĞILIMI: Toplum kökenli basit sistitte en sık *etken Escherichia coli* (%70–85)’dir. Bunu *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Staphylococcus saprophyticus* izler. Sağlık hizmeti ilişkili ve komplike enfeksiyonlarda spektrum genişler;

Pseudomonas aeruginosa, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* ve çok ilaca dirençli Gram-negatif basiller ön plana çıkar (6).

4. DİRENÇ GELİŞİMİ (7):

- **Beta-Laktamazlar:** Bu enzimler beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eder ve tedavi seçeneklerini kısıtlar. Toplum kökenli *E. coli* izolatlarında ESBL oranları birçok bölgede %20'nin üzerine çıkmıştır. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KPC, NDM, OXA-48) özellikle komplike ÜSE ve ürosepsiste mortaliteyi artırmaktadır. ESBL (CTX-M ailesi baskın), AmpC beta-laktamazlar ve Karbapenemazlar (KPC, NDM, VIM, OXA-48).
- **Florokinolon Direnci:** DNA giraz (gyrA) ve topoizomeraaz IV (parC) gen mutasyonları temel mekanizmadır. Ayrıca efluks pompaları ve porin kaybı rol oynar. Bu moleküler mekanizmalar klinik tedavi seçeneklerini belirgin şekilde kısıtlar. Florokinolon direnci artmış ve bazı coğrafyalarda ampirik kullanım için önerilen %10–20 eşik değerinin üstüne ulaşmıştır.
- **Fosfomisin ve Nitrofurantoin Direnci:** Fosfomisin direnci glpT ve uhpT taşıyıcı sistem mutasyonları ile gelişir. Nitrofurantoin direnci nadirdir ancak nitroredüktaz enzim kaybı ile ortaya çıkabilir.
- **TMP-SMX direnci** yerel farklılıklar gösterebilir.

TANI: Disüri (ağrılı idrar yapma), pollaküri (sık idrara çıkma) ve suprapubik ağrı basit sistit için tipiktir. Ateş, yan ağrısı ve sistemik inflamasyon üst üriner sistem tutulumunu düşündürür. Laboratuvar olarak idrar strip testi (nitrit, lökosit esterase), idrar mikroskopisi ve idrar kültürü bakılmalıdır. İdrar kültüründe klasik eşik $\geq 10^5$ CFU/mL'dir. Semptomatik kadında $\geq 10^3$

CFU/mL anlamlı kabul edilir. Prokalsitonin özellikle piyelonefrit-sistit ayrımında yardımcı olabilir. Tedaviye yanıt alınamayan, obstrüksiyon şüphesi olan veya sepsis gelişen hastalarda BT tercih edilir. Kontrastlı BT, obstrüksiyon ve perinefrik apse değerlendirmesinde altın standarttır (8).

Tablo 1. ÜSE tanısında algoritmik yaklaşım

Test	Yorum
Lökosit esteraz	Duyarlı
Nitrit	Gram negatif lehine
Pyüri	Yokluğu enfeksiyonu dışlamaya yaklaşıtır
İdrar kültürü	Komplike, piyelonefrit, erkek, gebelik
CRP	Sistemik inflamasyon
Prokalsitonin	Üst-alt ÜSE ayrımı
IL-6	Araştırma düzeyinde

5. KLİNİK SINIFLANDIRMA (9)

- Akut basit (non-komplike) sistit
- Akut komplike sistit
- Akut piyelonefrit (komplike / non-komplike)
- Kateter-ilişkili ÜSE
- Asemptomatik bakteriüri
- Akut ve kronik bakteriyel prostatit
- Ürosepsis

1. Akut Basit (non-komplike) Sistit:

Tanı çoğunlukla kliniktir. Dizüri ve pollaküri kombinasyonunda pozitif prediktif değer %90'ın üzerindedir. Vajinal akıntı varlığı vajiniti düşündürür. İdrar stripinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği tanıyı destekler. Pyüri yokluğu enfeksiyon olasılığını azaltır. Rutin kültür gerekli değildir (rekürrens, tedavi başarısızlığı veya atipik semptom yoksa). Tedavide Nitrofurantoin 2x100 mg (5 gün), Fosfomisin 3 g 1x1

(tek doz) veya TMP-SMX 2x1 tb (lokal direnç <%20 ise). Florokinolonlar ekolojik zarar ve yan etki profili nedeniyle ilk seçenek değildir. Rekürren sistit yılda ≥ 3 epizod olması durumudur. Postkoital profilaksi, sürekli düşük doz profilaksi (6 ay), vajinal östrojen (postmenopozal), antibiyotik dışı seçenekler (metenamin hippurat) gibi seçenekler de tekrarlayan üriner enfeksiyonlardaki diğer alternatiflerdir (10).

2. Akut Piyelonefrit (komplike / non-komplike):

Renal parankimin enfeksiyonudur. Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), kostovertebral aç hassasiyeti ve sistemik bulgular tipiktir. Tanıda idrar kültürü mutlaka alınmalıdır. Kan kültürü %20–30 pozitif olabilir. CRP ve prokalsitonin yüksekliği sistemik tutulum lehinedir. 48–72 saatte tedaviye yanıt yoksa, taş/obstrüksiyon şüphesi varsa, diyabetik hastaysa ve septik tablo varsa görüntüleme (BT) yapılmalıdır. Stabil hastada, ESBL riski yoksa Seftriakson sonrası oral ardışık tedavi (toplam 7–10 gün) verilmelidir. Ampirik tedavide Seftriakson, Piperasilin-tazobaktam, ESBL riski varsa Ertapenem tercih edilmelidir, Septik hastada meropenem $\pm$ aminoglikozid başlanmalıdır. Tedavi süresi 10–14 gün arasındadır (11).

Sistit-Piyelonefrit arasındaki farklar:

- Sistitte kural olarak ateş beklenmez, ama piyenonfritte üşüme-titremler ile yükselen ve 38°C derecesini geçen ateş her zaman daima vardır.
- Sistitte sistemik bulgular hafif seyirlidir, ama piyelonefritte klinik seyir çok daha ağır ve gürültülüdür.
- Sistitte suprapubik hassasiyet ön planda iken, piyelonefritte yan ağrısı ve KVAH pozitifliği ön plandadır.
- Sistitte alt üriner yapılar etkilenir, piyelonefritte üst üriner yapılar etkilenir.

3. Komplike ÜSİ:

Bu grup heterojendir. Mortalite ve direnç oranı daha yüksektir. Tedavi süresi genellikle 10–14 gündür ancak klinik yanıtı göre kısaltılabilir. Komplike ÜSİ Tedavi İlkeleri olarak idrar kültürü mutlaka alınmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik ampirik başlanmalıdır. 48–72 saat sonra gerekirse spektrum daraltılmalı ve kaynak kontrolü sağlanmalıdır (12).

4. Kateter ilişkili ÜSE (KİÜSE):

Tanı için semptom varlığı şarttır. Kateterli hastada tek başına bakteriüri tedavi endikasyonu değildir. Kateterli hastada bakteriüri kaçınılmazdır. Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir (gebeler ve yakın zamanda ürolojik girişim yapılması planlanan hastalar hariç). Kateter değiştirilmeden kültür alınmamalıdır. $\geq 10^3$ – 10^5 CFU/mL kültür anlamlıdır. Tedavi süresi minimum yedi gün, geç yanıt varsa 10–14 gün olmalıdır (13).

5. Prostatit (14):

Akut bakteriyel prostatit gram-negatif patojenlerle ilişkilidir. Ateş, perineal ağrı, dizüri, obstrüktif semptomlar söz konusudur. Prostat dokusuna iyi penetre olan ajanlar tercih edilmelidir. Tedavi de Florokinolon veya TMP-SMX 4–6 hafta süreyle önerilmektedir.

Kronik bakteriyel prostatit ise tekrarlayan ÜSE atakları ile seyreder. Uzun süreli (6 haftadan fazla) tedavi gerekir.

6. Gebelikte ÜSE:

Gebelikte asemptomatik bakteriüri mutlaka tedavi edilmelidir. Asemptomatik bakteriüri gebeliğin 16-18.haftalarında rutin taranmalıdır ve gebeliğin hangi trimesterinde tespit edilirse edilsin tedavi edilmelidir. Tedavi edilmemiş vakalar özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde erken doğum, erken membran rüptürü, annede ve bebekte piyelonefrit

ve sepsis gelişme riskini artırır. Gebelikte nitrofurantoin, fosfomisin, amoksisilin güvenle kullanılabilir. Gebelikte aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklinler, glikopeptidler ve kloramfenikol kontrendikedir (15).

7. Ürosepsis:

Üriner kaynaklı sepsis tablosudur. Tedavi yönetiminde ilk bir saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik, 30 mL/kg kristalloid sıvı, laktat takibi ve kaynak kontrolü (obstrüksiyon varsa drenaj) sağlanmalıdır. Karbapenem dirençli patojen şüphesinde, yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları düşünülmelidir (16).

6. FUNGAL ÜRİNER ENFEKSİYONLAR

En sık etken *Candida albicans*'tır. Risk faktörleri uzun süreli üriner kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, diyabet varlığı ve YBÜ yatışının olması. Aseptomatik kandidürde antifungal tedavi gerekmez. Kateter değiştirilmelidir. Semptomatik enfeksiyon varlığında Flukonazol 200–400 mg/gün po veya iv uygulanmalıdır. Flukonazol dirençli ise amfoterisin B irrigasyonu önerilmektedir (17).

7. ÖZEL HASTA GRUPLARI (18)

- **Hematolojik Malignite Hastasında ÜSE:** Nötropenik hastalarda klasik semptomlar silik olabilir, bakteremi oranı yüksektir. Tedavi yönetiminde geniş spektrum antipsödomonal beta-laktamlar, ESBL riski varsa karbapenem tercih edilir. Febril nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ ise) daha agresif yaklaşım tercih edilir.
- **Solid Organ Transplant Hastasında ÜSE:** Böbrek transplantı alıcılarında ilk yıl insidans yüksektir. Risk

faktörleri arasında üreteral stent, yoğun immünsüpresyon ve CMV reaktivasyonu yer alır. Asemptomatik bakteriürinin rutin tedavisi önerilmez (erken post-transplant dönem hariç).

- **Dişabetik Hastada ÜSE:** Ampiyematöz piyelonefrit riski yüksektir. Gaz oluşturan enfeksiyonlar ve nekrotizan papillit gelişebilir. Ampiyematöz piyelonefritte BT tanıda kritiktir ve cerrahi drenaj gerekebilir.
- **Yaşlı Hastada ÜSE:** Deliryum tek belirti olabilir. Ancak asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir.

8. ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ YÖNETİMİ (19):

Üçüncü kuşak sefalosporin direnci küresel ölçekte %30–60 arasındadır. Florokinolon direnci %25–40 düzeyindedir. ESBL oranları hastane kökenli enfeksiyonlarda %50'ye ulaşabilmektedir. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* oranları bazı bölgelerde %20'nin üzerindedir. Bu durum yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarını ön plana çıkarmıştır. Bilinen direnç mekanizmalarından bazıları ESBL (CTX-M baskın), AmpC, Karbapenemazlar (KPC, NDM, OXA-48), porin kaybı ve efluks pompalarıdır. Beta-laktamlar için $fT > MIC$ önemlidir. Florokinolonlarda AUC/MIC belirleyicidir. Doz optimizasyonu direnç gelişimini azaltır. Yeni antibakteriyel ajanlar Seftazidim-avibaktam, Meropenem-vaborbaktam, İmipenem-relebaktam, Sefiderokol direnç durumlarında klinik kullanıma girmeye başlamıştır. Ülkemizde şu an sadece Seftazidim-avibaktam mevcuttur.

9. ULUSLARARASI TEDAVİ REHBERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (IDSA vs EAU):

Her iki rehberde basit sistitte kısa süreli dar spektrum tedavi tercih edilmektedir. Aseptomatik bakteriüride sınırlı tedavi endikasyonu mevcuttur. Kültüre dayalı daraltma stratejisi konusunda uyumludur. EAU rehberi Avrupa direnç verilerini daha detaylı yansıtırken; IDSA rehberi stewardship vurgusunu daha güçlü yapmaktadır.

10. DİRENÇLİ ENTEROBACTERALES TEDAVİ ALGORİTMASI (20):

Genel olarak rehberler uyumludur; lokal direnç oranları belirleyicidir. ESBL Üreten Enterobacterales suşları için toplum kökenli oranlar artmaktadır. Karbapenemler tercih edilmelidir. Alternatif olarak Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam (uygun durumlarda) tercih edilmelidir. Karbapenem Direnci için KPC, NDM, OXA-48 enzimleri klinik önemlidir. Tedavi bireyselleştirilmelidir (kombinasyon tedavisi düşünülebilir). Florokinolon Direnci toplumda %25–40'a ulaşmıştır. Ampirik kullanım sınırlanmalıdır.

- **ESBL (+), stabil hastada** Ertapenem başlanır ve klinik stabilizasyon sonrası oral seçenek değerlendirilir.
- **KPC üreten suş durumunda** Seftazidim-avibaktam ilk tercih, alternatif olarak Meropenem-vaborbaktam tercih edilmelidir.
- **NDM / MBL** varlığında Seftazidim-avibaktam + aztreonam kombinasyonu tercih edilmelidir.

11. ANTİMİKROBİYAL STEWARDSHIP VE RASYONEL ANTİBİYOTİK KULLANIMI (21):

Antimikrobiyal stewardship programları, ÜSE yönetiminde en yüksek etkiye sahip alanlardan biridir. ÜSE, hastane antibiyotik tüketiminin en büyük bölümünü oluşturduğu için stewardship açısından kritik alandır. Gereksiz kültür ve gereksiz tedaviden kaçınılmalıdır. Aseptomatik bakteriüriyi tedavi etme. Kültür sonucuna göre daralt (de-escalation). Erken dönemde oral tedaviye geç. Kısa süreli tedavi protokolleri uygula.

12. GELECEK TEDAVİ PERSPEKTİFLERİ:

- Fimbria adezyon inhibitörleri
- Fimbria hedefli aşı çalışmaları
- Bakteriyofaj tedavileri
- Konak immün yanıt modülasyonu
- Anti-virülans moleküller
- Aşı çalışmaları
- Mikrobiyota modülasyonu

KAYNAKLAR

1. Gupta K, Trautner BW. Urinary tract infections, pyelonephritis, and prostatitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020.
2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269–84.
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(1):1–13.
4. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Eur Urol. 2024;86(1):27-41.
5. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019;68(10):e83-e110.
6. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(5):625-63.
7. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection in adults Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(6):349-60.
8. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183 Suppl 1:S1-4.

9. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon.* 2003;49(2):71-82.
10. Hrbacek J, Cermak P, Zachoval R. Current Antibiotic Resistance Trends of Uropathogens in Central Europe: Survey from a Tertiary Hospital Urology Department 2011–2019. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(9):630.
11. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol.* 2006;49(2):235–244.
12. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159-66.
13. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247.
14. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*) *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169–83.
15. Johnson JR, Russo TA. Molecular Epidemiology of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus.* 2018;8(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0004-2017.
16. Nicolle LE. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):1-12, v.

17. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and Antimicrobial Therapy for Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Urol Clin North Am.* 1998;25(4):685-701, x
18. Gupta K, Hooton TM, Scholes D, et al. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135(1):41–50.
19. Magill SS, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1732-1744.
20. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med.* 2017;32(1):25-37.
21. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028-37.

KANDİDEMİ VE KANDİDEMİ YÖNETİMİNDE TEMEL İLKELER

Sarp SİNGİL¹

1. GİRİŞ

Mantar enfeksiyonları her yıl yaklaşık 1 milyar insanı etkilemekte ve ölüme kadar varan klinik sonuçlanımlara yol açmaktadır. Bu enfeksiyonların yaklaşık %80'inden *Candida* türleri sorumludur (Tamo, 2020). *Candida* türlerinin yol açtığı enfeksiyonlar, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 3,6 milyon sağlık vizitine ve üç milyar ABD doları maliyete yol açmaktadır (CDC, 2019).

Candida insanlarda çok farklı klinik formlarda enfeksiyonlara yol açabilen bir maya türüdür. Kandidiyaz kavramı, kandida türlerinin insanda yol açtığı yüzeysel veya derin yerleşimli organ tutulumunun olduğu tüm enfeksiyonları kapsayan bir terimdir (Pappas, Lionakis, Arendrup, Ostrosky-Zeichner, & Kullberg, 2018). *Candida* türlerinin yol açtığı enfeksiyonlar “mukokutanöz kandidiyaz” ve “invaziv kandidiyaz” olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Orofaringeal, özefageal ve vajinal kandidiyaz “mukokutanöz kandidiyaz” grubuna dahildir. Buna karşılık kandidemi ve/veya derin yerleşimli organ tutulumuna sebep olan *Candida* enfeksiyonları “invaziv kandidiyaz” olarak adlandırılmaktadır (Pappas et al., 2018). Literatürde “derin yerleşimli enfeksiyonlar” olarak da ifade edilen invaziv (sistemik) kandidiyaz kavramı kandideminin yanı sıra kronik dissemine kandidiyaz ve çeşitli tek organ

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Enfeksiyon Hastalıkları, Tokat, ORCID: 0000-0002-4280-925X.

tutulumlarını (santral sinir sistemi, kalp kapakçıkları, oküler tutulum gibi) da kapsamaktadır (Seyedmousavi et al., 2015).

Enfeksiyona yol açtığı gösterilmiş 20'nin üzerinde *Candida* türü tanımlanmıştır (World Health Organization, 2014). Ancak invaziv kandidiyaz olgularının çoğunda etken olan beş temel *Candida* türü mevcuttur. Bu türler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* olarak sıralanabilir (Pappas et al., 2016). Bu beş tür, invaziv kandidiyaz olgularının %95'inden sorumludur (McCarty, White, & Pappas, 2021).

2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İnvaziv kandidiyazın en sık görülen formu kandidemidir. Fungemilerin yaklaşık %85'inde etken *Candida* türleridir (Quindos, 2014). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon etkenleri arasında *Candida* türleri dördüncüdür ve %6 vakada etken olarak saptanmıştır. Sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları arasında ise ikinci sıraya yükselmektedir (Magill et al., 2018). Brezilya'da gerçekleştirilen 2500'ün üzerinde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu atağının değerlendirildiği bir çalışmada, *Candida* türleri en yaygın yedinci etken olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada atakların yarıya yakınının yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı esnasında geliştiği ve en yaygın altta yatan sebebin malignite olduğu bildirilmiştir (Doi et al., 2016).

Candida enfeksiyonunun yol açacağı klinik tabloyu belirleyen esas faktör bireyin bağışıklık sistemidir. İnvaziv kandidiyaz ve kandidemi, daha çok bağışıklığı zayıflamış veya kritik derece hasta olan bireylerde görülmektedir (Cornely et al., 2025). Malignite varlığının ve YBÜ yatışının kandidemi olgularında bu denli sık görülmesi (Doi et al., 2016), bu bilgiyi destekler niteliktedir. *Candida* ilişkili enfeksiyonlar yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sıklıkla görülmekte ve

nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %10'unda etken olarak saptanmaktadır (Lass-Florl et al., 2024).

Kandidemi ve invaziv kandidiyaz için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. İmmün sistemdeki zayıflama mukokutanöz formlar da dahil olmak üzere *Candida* enfeksiyonları için ciddi bir risk yaratmaktadır (Chahine et al., 2022). Buna karşılık invaziv kandidiyaz olgularının önemli bir kısmında altta yatan bir immün yetmezlik bulunmamaktadır (Cornely et al., 2025). İmmünkompromize olmayan bireylerde santral venöz kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral nütrisyon (TPN), uzun süreli YBÜ yatışı, gastrointestinal cerrahi veya perforasyon varlığı ile kandida kolonizasyonu risk faktörleri arasında sayılabilir. İmmünkompromize bireylerde buna nötropeni, kök hücre ve organ transplantasyonu, graft versus host hastalığı (GVHD) gibi faktörler de eklenmektedir (McCarty et al., 2021).

Candida enfeksiyonları hospitalize olgularda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (Koehler et al., 2019). Avrupa'da kandidemi olgularında 90-günlük mortalite oranı %43 olarak bildirilmiştir (Hoenigl et al., 2023). Kandidemi de dahil olmak üzere invaziv kandidiyaz olgularının tümü ele alındığında ise mortalite oranı %63'e ulaşmaktadır (Denning, 2024). Ancak bu oran septik şok tablosunda olan, ilk 24 saatte antifungal tedavinin başlanmadığı ve yeterli kaynak kontrolünün sağlanamadığı hastalarda %97'nin üzerine çıkmaktadır (Kollef, Micek, Hampton, Doherty, & Kumar, 2012). Solid organ nakli alıcılarının %3,8'inde (17.000 kişilik kohortta 639 olgu) invaziv kandidiyaz tespit edildiği ve 90-günlük mortalite oranının %26,5 olduğu bildirilmektedir (Andes et al., 2016). Ampirik tedavi yerine, kan kültürü pozitifliğine istinaden tedavi başlanması yaklaşımının da mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (Morrell, Fraser, & Kollef, 2005). Mortalite üzerine etkisi göz önüne alındığında hızlı ve uygun antifungal tedavi başlangıcı hayati

öneme sahiptir. Bu sebeple ampirik veya pre-emptif tedavi yaklaşımlarının yanısıra, kandidemi tanısını erken dönemde koymamızı sağlayacak araçların geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

3. TÜR DAĞILIMI VE FLUKONAZOL DİRENCİ

Klasik bilgi olarak *Candida* enfeksiyonlarında başı çeken tür *C. albicans*'tır. İnvaziv kandidiyaz etkeni olan *Candida* izolatlarının tür dağılımı ve direnç paternlerini küresel çapta değerlendiren SENTRY çalışmasının verilerine göre yıllar içinde *C. albicans*'ın bu domine edici etkisi azalmakla birlikte sürmektedir. SENTRY çalışması verilerine göre 1997 - 2001 yılları arasında *Candida* enfeksiyonlarının %57,4'ünde *C. albicans* etken iken, yıllar içinde bu oran gerileyerek 2015-2016 periyodunda *C. albicans* izolatların %46,4'ünü oluşturmaktadır. Olguların yarısından fazlasına non-*albicans Candida* türleri yol açmaktadır (Pfaller, Diekema, Turnidge, Castanheira, & Jones, 2019). Son on yılda görülen bu epidemiyolojik kayma kandidemi tedavisini zorlaştıran nedenlerden biri olarak göze çarpmaktadır.

Non-*albicans* türlerin oranının, tüm kandida izolatlarının %65,7'sini oluşturduğuna dair Brezilya verisi daha da çarpıcıdır. Ancak burada da tür bazında yapılan değerlendirmelerde %34,3 ile ilk sırada *C. albicans* yer almıştır (Doi et al., 2016). SENTRY çalışmasında *C. albicans* dominasyonunu en fazla tehdit altında olduğu coğrafi bölge Kuzey ve Latin Amerika olarak bildirilmektedir (Pfaller et al., 2019).

SENTRY verilerine göre *C. albicans* izolatlarında 2006-2016 yılları arasında saptanan flukonazol direnci oranları %0,1 ile %0,4 arasında değişmekle birlikte, *C. glabrata* izolatlarının flukonazol direnç oranları %10,1'e kadar yükselmiştir. *C. albicans* ve *C. glabrata* izolatlarında saptanan flukonazol direnç oranları coğrafi olarak karşılaştırıldığında Kuzey Amerika en

yüksek flukonazol direnç oranlarının bildirildiği bölge olmuştur. Buna karşılık *C. tropicalis* için en yüksek direnç oranları Asya-Pasifik bölgesinden %9,2 olarak bildirilmiştir (Pfaller et al., 2019).

Flukonazol direnci özellikle non-albicans türlerde daha yaygın bir sorundur (Vallabhaneni, Mody, Walker, & Chiller, 2016). Direnç profili her ne kadar yıldan yıla değişmekteyse de, geçtiğimiz on yılda İsveç, Norveç, Danimarka gibi Kuzey Avrupa ülkelerinden bildirilen %30-40'lara varan flukonazol direnci verileri dikkat çekicidir (World Health Organization, 2014).

Tüm bu veriler dikkate alındığında *C. albicans* ilişkili kandidemiler halen önemini korusa da, özellikle non-albicans türlerin yükselmekte olan bir sorun olduğu ve beraberinde gelen direnç sorunuyla bir arada değerlendirildiğinde kandidemi tedavisinin dün olduğundan daha ciddi bir problem olarak gündemimizdeki yerini koruduğunu ifade etmek gerekir.

4. KANDİDEMİ OLGUSUNDA KLİNİK YÖNETİM

Kandidemi, kan dolaşımında *Candida* türlerinin saptanması olarak tanımlanmaktadır. Bir hastanın kan kültüründe *Candida* saptandıysa, bu mutlaka dikkate alınmalıdır. Kontaminasyon kabul edilip göz ardı edilmesi uygun bir yaklaşım değildir (Cornely et al., 2012; Vazquez, 2024).

Bir kandidemi olgusunun yönetilmesinde iki temel bileşen bulunmaktadır: kaynak kontrolünün sağlanması ve uygun antifungal tedavinin en kısa zamanda başlanması (Andes et al., 2012; Vazquez, 2024).

Kandidemi saptanan bir olgunun yönetiminde enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak bazı temel sorulara vereceğimiz cevaplar, tedaviyle ilgili kararlarımızda kritik rol oynar. Bu

sorulardan en önemlileri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (Cornely et al., 2025; Pappas et al., 2016; Vazquez, 2024):

1. Hasta nötropenik mi?
2. Kandideminin en olası kaynağı nedir? Kaynak kontrolü sağlandı mı?
3. Santral venöz kateter (SVK) mevcutsa, kateter çıkarılabildi mi?
4. Metastatik odak (kandida endoftalmiti, endokardit, eklem tutulumu gibi) mevcut mu?
5. Saptanan Candida türünün muhtemel/saptanan direnç profili nedir? (Cornely et al., 2025; Pappas et al., 2016; Vazquez, 2024)

Yukarıdaki sorulara vereceğimiz yanıtlar; seçmemiz gereken antifungal ajan, tedavi süresi, “oral step-down” tedaviye geçme ihtimalimiz olup olmadığı gibi pek çok konuda belirleyici olacaktır.

Kandidemi için tanımlanmış risk faktörleri arasında bulunan SVK olası kaynaklardan biridir. Bu nedenle kandidemi saptanan hastalarda SVK’nın çekilmesi önemli bir karardır. Kandidemi vakalarında tedavinin bir parçası olarak SVK’nın çekilmesinin mortaliteyi azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Almirante et al., 2005; Andes et al., 2012). Kandidemi yönetimine dair kılavuzlar uzun zamandır SVK’ların çekilmesini güçlü bir şekilde önermektedir (Cornely et al., 2012; Cornely et al., 2025). Nötropenik kandidemi olgularında SVK çıkarılması kararı ise bireyselleştirilmiş bir karardır. Bu kararı farklı kılan şey nötropenik hastalarda kandidemi kaynağının çoğunlukla gastrointestinal sistem olmasıdır (Fortun & Gioia, 2017). Bu nedenle karar verirken en olası kaynağın neresi olduğu ve SVK’nın çıkarılmasının yol açabileceği komplikasyonlar bir arada değerlendirilmelidir (Vazquez, 2024). Kalıcı intravasküler kateterler ve diğer intravasküler araçlar, kandidemide özellikle

biyofilm oluşumu üzerinden rol oynamaktadırlar. Flukonazol ve amfoterisin deoksikolat gibi bazı ajanların biyofilme geçişi yetersiz olduğundan, özellikle SVK'nın çıkarılamadığı durumlarda bu ajanlar yerine ekinokandinler veya lipozomal amfoterisin B (L-AmB)'nin tercih edilmesi ESCMID 2012 rehberinde önerilmektedir (Cornely et al., 2012). Güncel rehberlerde kandidemi tedavisinde ilk tercih ekinokandinler olduğundan, bu konuda klinisyenlerin güvenli alanda yer aldıkları söylenebilir.

Kandidemi olgularında metastatik enfeksiyon odaklarının varlığını değerlendirmek ayrıca önem taşır. Metastatik enfeksiyon odaklarının varlığı tedavi süresinin uzatılmasını gerektirebileceği gibi, tercih edilecek antifungal ajanın da belirlenmesinde önemli bir faktördür. Özellikle santral sinir sistemi (SSS) veya oküler tutulumlu kandidiyaz olgularında ilk seçenek tedaviler farklılık göstermektedir. Benzer şekilde kandida endokarditi olgularında da AmB ve ekinokandinlerden yalnızca kaspofungin başlangıç tedavisinde güçlü öneri olarak yer almaktadır. Anidulafungin ve mikafungin ise bu endikasyonlarda orta düzeyde önerilen seçeneklerdir (Cornely et al., 2025). Tüm bu nedenler dikkate alındığında; uluslararası rehberlerde belirlenmiş endikasyonların varlığında metastatik odakların araştırılması kandidemi ve invaziv kandidiyaz yönetiminde oldukça önemli bir husustur.

5. SONUÇ

Kandidemi ve daha geniş anlamda invaziv kandidiyaz; sıklıkla immünsupresyon, malignite, uzun süreli YBÜ yatışı veya intraabdominal cerrahi gibi kritik tıbbi durumlara sahip hastalarda sağlık bakımı ilişkili olarak gelişen ciddi bir enfeksiyondur. Kandidemi; metastatik enfeksiyon odaklarının tespiti, hızlı ve uygun antifungal tedavi başlangıcı ve kaynak kontrolü gibi çok

boyutlu bir hasta yönetimini zorunlu kılmaktadır. Ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bir klinik tablo olan kandidemi; tanı sürecini kısaltmayı sağlayabilecek yeni yöntemler, değişen etken dağılımı ve direnç profili nedeniyle dinamik bir araştırma ve uygulama alanı olmayı sürdürecektir.

KAYNAKÇA

- Almirante, B., Rodriguez, D., Park, B. J., Cuenca-Estrella, M., Planes, A. M., Almela, M., . . . Barcelona Candidemia Project Study, G. (2005). Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*, 43(4), 1829-1835. doi:10.1128/JCM.43.4.1829-1835.2005
- Andes, D. R., Safdar, N., Baddley, J. W., Alexander, B., Brumble, L., Freifeld, A., . . . Investigators, T. (2016). The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*, 18(6), 921-931. doi:10.1111/tid.12613
- Andes, D. R., Safdar, N., Baddley, J. W., Playford, G., Reboli, A. C., Rex, J. H., . . . Mycoses Study, G. (2012). Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*, 54(8), 1110-1122. doi:10.1093/cid/cis021
- CDC. (2019). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. Retrieved from Atlanta, GA:
- Chahine, A., Farooqi, S., Marzvanyan, A., Michael, M., Chavez-Frazier, A., & Guzman, N. (2022). Mucocutaneous Candida infections in immunocompromised patients. *Current Dermatology Reports*, 11(2), 73-88.
- Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J., Lortholary, O., . . . Group, E. F. I. S. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients.

Clin Microbiol Infect, 18 Suppl 7, 19-37.
doi:10.1111/1469-0691.12039

- Cornely, O. A., Sprute, R., Bassetti, M., Chen, S. C., Groll, A. H., Kurzai, O., . . . Zhu, L. P. (2025). Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*, 25(5), e280-e293. doi:10.1016/S1473-3099(24)00749-7
- Denning, D. W. (2024). Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*, 24(7), e428-e438. doi:10.1016/S1473-3099(23)00692-8
- Doi, A. M., Pignatari, A. C., Edmond, M. B., Marra, A. R., Camargo, L. F., Siqueira, R. A., . . . Colombo, A. L. (2016). Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*, 11(1), e0146909. doi:10.1371/journal.pone.0146909
- Fortun, J., & Gioia, F. (2017). Invasive candidiasis in the neutropenic patient. *Rev Esp Quimioter*, 30 Suppl 1, 22-25. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882010>
- Hoenigl, M., Salmanton-Garcia, J., Egger, M., Gangneux, J. P., Bicanic, T., Arikan-Akdoglu, S., . . . Group, E. C. I. S. (2023). Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 23(6), 751-761. doi:10.1016/S1473-3099(22)00872-6
- Koehler, P., Stecher, M., Cornely, O. A., Koehler, D., Vehreschild, M., Bohlius, J., . . . Vehreschild, J. J. (2019). Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an

- epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 25(10), 1200-1212. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.024
- Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J. A., & Kumar, A. (2012). Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*, 54(12), 1739-1746. doi:10.1093/cid/cis305
- Lass-Florl, C., Kanj, S. S., Govender, N. P., Thompson, G. R., 3rd, Ostrosky-Zeichner, L., & Govrins, M. A. (2024). Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*, 10(1), 20. doi:10.1038/s41572-024-00503-3
- Magill, S. S., O'Leary, E., Janelle, S. J., Thompson, D. L., Dumyati, G., Nadle, J., . . . Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey, T. (2018). Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med*, 379(18), 1732-1744. doi:10.1056/NEJMoa1801550
- McCarty, T. P., White, C. M., & Pappas, P. G. (2021). Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*, 35(2), 389-413. doi:10.1016/j.idc.2021.03.007
- Morrell, M., Fraser, V. J., & Kollef, M. H. (2005). 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*, 49(9), 3640-3645. doi:10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., . . . Sobel, J. D. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 62(4), e1-50. doi:10.1093/cid/civ933

- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 18026. doi:10.1038/nrdp.2018.26
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Turnidge, J. D., Castanheira, M., & Jones, R. N. (2019). Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*, 6(Suppl 1), S79-S94. doi:10.1093/ofid/ofy358
- Quindos, G. (2014). Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*, 31(1), 42-48. doi:10.1016/j.riam.2013.10.001
- Seyedmousavi, S., İlkit, M., Durdu, M., Ergin, Ç., Polat, S. H., Melchers, W., & Verweij, P. (2015). Candida and Candidosis: Updates on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Antifungal Drug Resistance, and Host Genetic Susceptibility. *Turk Mikrobiyol Cem Derg*, 45(1), 1-11. doi:10.5222/tmcd.2015.001
- Tamo, S. B. (2020). Candida Infections: clinical features, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin Microbiol*, 2(2), 91-102.
- Vallabhaneni, S., Mody, R. K., Walker, T., & Chiller, T. (2016). The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect Dis Clin North Am*, 30(1), 1-11. doi:10.1016/j.idc.2015.10.004
- Vazquez, J. A. (2024, Dec 16, 2024). Management of candidemia and invasive candidiasis in adults. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults>
- World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance : global report on surveillance*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

KANDİDEMİDE ANTİFUNGAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Sarp SİNGİL¹

Sabri ATALAY²

1. GİRİŞ

Yüksek mortalite oranları ve hızlı tedavi başlangıcının prognoz üzerindeki belirleyici etkisi, kandidemi tedavisinde tedavi başlangıcı konusunda farklı arayışların önünü açmıştır. Bunların bir sonucu olarak klinik şüphe veya tanısal araçlarla elde edilen farklı düzeylerdeki kanıtların varlığında tedavi başlangıcını salık veren yaklaşımlar farklı dönemlerde ve farklı hasta grupları için tercih edilmiştir. Antifungal tedavi başlangıcındaki farklı yaklaşımlar üçe ayrılmaktadır: ampirik antifungal tedavi, pre-emptif tedavi ve hedefe yönelik tedavi.

2. AMPİRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ

“Fever-driven treatment” veya diğer bir deyişle **ampirik antifungal tedavi** yoğun bakım ünitesi (YBÜ)’de yatan hastalar da dahil olmak üzere tek semptomu ateş olan olgulara antifungal tedavi başlanması anlamına gelmektedir (Cornely et al., 2025). Bu kapsamda geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ateşi devam eden veya persistan ateşi olup mikrobiyolojik bir kanıt bulunmayan olgulara antifungal tedavi başlanan farklı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Enfeksiyon Hastalıkları, Tokat, ORCID: 0000-0002-4280-925X

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, ORCID: 0000-0001-9076-428X

çalışmalarda mortalite üzerindeki etkisiyle ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (Morrell, Fraser, & Kollef, 2005; Schuster et al., 2008). Uygun antifungal tedavinin olabildiğince erken başlanması ilkesinden hareketle mortaliteyi azaltabileceği düşünülse de, kandidemi yönetimiyle ilgili en güncel rehberlerden biri olan ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberi bu denli geniş çaplı bir ampirik tedavi stratejisine karşı olduğunu bildirmektedir. Bunun yerine uzun süreli YBÜ yatışı, kalıcı kateter varlığı ve kandida kolonizasyonu gibi kandidemiyle ilişkili risk faktörlerine sahip olan septik şok veya klinik kötüleşmesi olan hastalarda ampirik tedavi başlanmasını uygun yaklaşım olarak önermektedir (Cornely et al., 2025).

3. PRE-EMPTİF TEDAVİ YAKLAŞIMI

Literatürde “**diagnostic-driven**” olarak da ifade edilmektedir. ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberi; β -D-glukan, mannan, anti-mannan gibi markerların saptanmasına dayalı tedaviyi içeren bu yaklaşımda biyobelirteçlerin antifungal tedavi başlangıcında optimal kullanımına ilişkin daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu görüşünü bildirmektedir (Cornely et al., 2025). Yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada sepsis tablosundaki yetişkin hastalarda β -D-glukan rehberliğinde antifungal tedavi başlanmasının 28-günlük mortalite oranlarını iyileştirmediği bildirilmiştir (Bloos et al., 2022). ESCMID’in 2012 yılında yayınladığı rehber de β -D-glukan’ın negatif prediktif değerinin yüksek olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte kandida dışı mantarlarla enfekte olan hastalar, albumin ve intravenöz immünglobulin infüzyonu alanlar gibi farklı gruplarda da yüksek glukan konsantrasyonları saptanması nedeniyle invaziv kandidiyaz tanısındaki yerinin ancak diğer tanısal araçlara yardımcı bir rolle sınırlı olduğu ifade edilmektedir (Cornely et al., 2012). β -D-glukan’ın yüksek negatif prediktif

değeri nedeniyle, klinik kriterler dikkate alınarak başlanan ampirik antifungal tedavilerin kesilmesi için kullanılması alternatif bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır (Cornely et al., 2025). Bu bağlamda ampirik antifungal tedavi başlanan ancak β -D-glukan negatif saptanan ve invaziv kandidiyaz kanıtı olmayan olgularda 4-5 gün içinde klinik yanıt alınamadıysa, tedavinin kesilmesi akılcı bir yaklaşımdır (Pappas et al., 2016; J. A. Vazquez, 2024).

4. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

Hedefe yönelik tedavi ise kan kültüründe kandida türlerinin üremesine dayanarak başlanan antifungal tedaviyi tanımlar (Cornely et al., 2012).

5. KANDİDEMİ YÖNETİMİNDE ANTİFUNGAL TERCİHİ

Nötropenik olmayan kandidemi olgularında birinci basamak tedaviyi (başlangıç tedavisi) ekinokandinler oluşturmaktadır. Nötropenik olmayan kandidemi olgularında gerçekleştirilen çok merkezli randomize bir çalışmada flukonazol monoterapisi ve flukonazol - amfoterisin B kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kombinasyon tedavisinin tedavi başarısını artırma ve daha hızlı kan kültürü negatifliği sağlama eğiliminde olduğu bildirilse de güncel yaklaşım monoterapi uygulanması yönündedir (Cornely et al., 2025; Rex et al., 2003). IDSA'nın 2016 yılında yayınladığı rehberde başlangıç tedavisinde tercih edilebilecek ekinokandinler kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin olarak ifade edilmektedir (Pappas et al., 2016). ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberinde de aynı öneri tekrarlanmaktadır. Ancak tercih edilebilecek ekinokandinler arasına, sınıfının yeni üyesi olan rezafungin de dahil edilmiştir

(Cornely et al., 2025). Buna karşılık bazı uzmanlar; rezafungin yerine daha fazla verinin biriktiği ve daha çok klinik deneyime sahip olan diğer ekinokandinlerin kullanımını ön plana çıkartmaktadır (J. A. Vazquez, 2024). Rezafungin, Food and Drug Agency (FDA) tarafından 2023 yılında 18 yaş ve üzerindeki kısıtlı tedavi seçeneği olan veya başka alternatif bulunmayan hastalarda kandidemi ve invaziv kandidiyaz tedavisi için kullanım onayı almıştır (Smith et al., 2024).

Kaynaklarda kullanılacak ekinokandin dozlarında bir uzlaşma hakimdir (Cornely et al., 2012; Cornely et al., 2025; Pappas et al., 2016):

1. Anidulafungin iv (ilk gün 200 mg yükleme, sonraki günler 1*100 mg idame)
2. Kasprofungin iv (ilk gün 70 mg yükleme, sonraki günler 1*50 mg idame)
3. Mikafungin iv (1*100 mg)
4. Rezafungin (ilk hafta 400 mg yükleme, sonraki haftalar 200 mg idame) (Cornely et al., 2012; Cornely et al., 2025; Pappas et al., 2016)

Ekinokandinlerin başlangıç tedavisinde ilk seçenek haline gelmesinde birden fazla özellik etkili olmuştur. Ekinokandin grubu antifungaller, kandida türlerinin çoğuna karşı fungisidal etkinlik gösterirler (Dib, Hachem, Chaftari, & Raad, 2018). *C. auris* dahil kandida türlerinin çoğunu kapsayan geniş etki spektrumu ve sınırlı ilaç-ilaç etkileşimi ekinokandin grubunun önemli avantajları olarak sıralanabilir (Cornely et al., 2025). İnvaziv hastalığa yol açan kandida türlerinde ekinokandin duyarlılığını altı yıl boyunca küresel çapta değerlendiren bir çalışmada dokuz kandida türünden beşinin (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, and *C. kefyr*) yüksek duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir. Ancak *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* ve *C. famata* diğer türlere göre

belirgin bir şekilde daha az duyarlı saptanmıştır (Pfaller et al., 2008). *C. parapsilosis* species complex'in üyeleri, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis* ve *C. orthopsilosis*, FKS1 gen dizilerinde var olan varyantlar nedeniyle daha yüksek ekinokandin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerine sahiptir (Garcia-Effron, Katiyar, Park, Edlind, & Perlin, 2008). Yine de saptanan daha yüksek MİK değerlerinin klinik yanıtı etkisi sınırlıdır ve ekinokandin tedavisiyle diğer *Candida* türlerine benzer bir tedavi yanıtı sağlanabilmektedir (Cornely et al., 2025; Pfaller et al., 2008).

İnvaziv kandidiyaz tedavisinde kaspofungin ve amfoterisin B deoksikolatın karşılaştırıldığı bir çalışmada %64,9'a karşı %80,7'lik tedavi yanıtıyla kaspofunginin üstünlüğü gösterilmiştir (Mora-Duarte et al., 2002). Mikafungin ile lipozomal amfoterisin B (L-AmB)'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise tedavi başarısı bakımından her iki ilaç benzer bulunmuştur. Buna karşılık mikafunginde advers etki görülme sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir (Kuse et al., 2007).

IDSA 2016 rehberi önerilerine göre nötropenik olmayan kandidemi olgularında ekinokandinler dışında seçilmiş hastaların başlangıç tedavisinde flukonazol 800 mg (12 mg/kg) yükleme, 1*400 mg (6 mg/kg) idame dozda alternatif tedavi seçeneğidir. Flukonazol başlanacak olgular belirlenirken kritik derecede hasta olmayan ve flukonazol dirençli *Candida* türü olasılığının düşük olduğu hastaların seçilmesi önemlidir (Pappas et al., 2016). Bu noktada güvenli tarafta kalabilmek için flukonazol tedavisinin yalnızca klinik olarak stabil seyreden, daha önce azol maruziyeti olmayan ve *C. glabrata* için yüksek risk taşımayan vakalarda tercih edilmesi yönünde bir görüş mevcuttur. İleri yaş, malignite ve diyabet tanısı olması *C. glabrata* için riski arttıran faktörlerdir (J. A. Vazquez, 2024).

IDSA 2016 rehberi amfoterisin B'nin lipid formulasyonunun kullanımını ise diğer antifungal ajanlara intolerans, ilaca erişim sorunları veya direnç olması durumunda kabul edilebilir bir alternatif olarak görmektedir (Pappas et al., 2016).

ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberi ise ekinokandin dışındaki seçeneklere daha mesafeli yaklaşmaktadır. Rehber gere göre birinci basamak tedavide ekinokandin dışı seçeneklerin gündeme gelebilmesi ancak ekinokandinler mevcut değilse veya hasta daha önce ekinokandin dirençli suşlarla kolonize/enfekte olmuşsa orta düzeyde önerilmektedir. Burada gündeme gelebilecek alternatifler L-AmB, flukonazol ve vorikonazoldür. Diğer amfoterisin B formülasyonları önerilmemektedir (Cornely et al., 2025).

Birinci basamak tedavi olarak başlanan antifungaller; antifungal duyarlılık sonuçlarına, hastanın ilacı tolere edebilmesine ve tedavi yanıtına göre gereklilik halinde revize edilebilir.

Nötropenik kandidemi olgularının tedavisi IDSA 2016 rehberinde ayrı bir konu olarak ele alınmış ve başlangıç tedavisi olarak nötropenik olmayan olgularla benzer şekilde ekinokandinler önerilmiştir. Nötropenik olgularda alternatif tedavide güçlü öneri olarak AmB'nin bir lipid formulasyonu önerilmekte, ancak toksisite riski vurgulanmaktadır. Alternatif tedavide nötropenik olmayan hastalarda flukonazol belirli şartlarla güçlü öneri olarak daha önde iken, nötropenik olgularda L-AmB öne çıkmaktadır. Flukonazolün nötropenik olgularda kullanımı ise kritik derecede hasta olmayan ve azol maruziyeti olmayan olgularda zayıf öneri olarak gündeme gelmektedir (Pappas et al., 2016). Flukonazol seçeneğinin mutlak nötrofil sayısı (ANC) > 500 hücre/mL olan ve diğer antifungallerle tedavi edilemeyen olgularla sınırlandırılması da buna paralel bir görüş

olarak mevcuttur. Nötropenik olgularda yaygın flukonazol kullanımı ve albicans-dışı türlerin sıklığının artıyor olması da flukonazol üzerindeki çekinceleri güçlendirmektedir. Aynı çekinceler flukonazol dışındaki diğer azol grubu antifungaller için de geçerlidir (Fortun & Gioia, 2017; J. A. Vazquez, 2024). ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberinde kandidemi tedavisine dair öneriler nötropenik ve nötropenik olmayan olguları ayırt etmeksizin yapılmıştır (Cornely et al., 2025).

Kandidemi tedavisinde tedavi süresi, metastatik başka bir enfeksiyon odağı yokluğunda hem nötropenik hem nötropenik olmayan olgular için kan kültür negatifliğinin sağlanmasından itibaren 14 gün olarak önerilmektedir. ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberi bu öneriyi kan kültürünün persistan olarak negatifleşmesinden itibaren 14 gün daha tedavi verilmesi şeklinde ifade etmektedir. Kan kültürünün persistan olarak negatifleşmesi; ardışık 3 kan kültürünün negatif sonuçlanması şeklinde tanımlanmaktadır (Cornely et al., 2025). IDSA 2016 rehberinde de benzer şekilde kandidemiye atfedilebilecek belirti ve bulguların düzelmesi ve kan kültürü negatifliğinin elde edilmesi sonrasında tedaviye en az 14 gün daha devam edilmesi önerilmektedir. IDSA rehberi kontrol kan kültürlerinin her gün veya gün aşırı alınmasını önermekte ve kültürde negatiflik saptanması dışında bir şart koşmamaktadır (Pappas et al., 2016). ECCM-ISHAM-ASM 2025 rehberinin önerisi bu konuda net bir şekilde günlük kan kültürü görülmesi ve ardışık 3 kültürde negatiflik sağlanması şeklindedir (Cornely et al., 2025).

Nötropenik olgularda sağlanması gereken şartlara nötropenin düzelmesi ($ANC > 500$ hücre /mL ve artış eğiliminde olması) de eklenmektedir (Pappas et al., 2016). Kandidemi tedavisinde kültür negatifliğinden sonra 14 gün daha tedavi verilmesi yaygın şekilde kabul gören bir uygulamadır ve ana akım kılavuz önerilerinin tamamı bu uygulamayı desteklemektedir. Ancak özellikle metastatik odak

bulunmaksızın kandidemi saptanan non-nötropenik olgularda daha kısa tedavi sürelerinin yeterli olabileceğine yönelik kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (Horn et al., 2007; Junco, Chehab, Giancarelli, Bowman, & Turner, 2021). Bu çalışmalardan ve uzun tedavi sürelerinin antimikrobiyal direnci tetiklediği gerçeğinden hareketle 14 günlük tedavi uygulamasının sorgulanması gerektiğini ifade eden bir derleme son birkaç yıl içinde yayınlanmıştır. Derlemede 14 günlük tedavi süresi kabulünün 1994 yılındaki bir çalışmadan kaynaklandığı ve daha kısa tedavi sürelerine üstünlüğünün randomize bir karşılaştırmaya tabi tutulmadığı görüşü öne sürülmektedir (Salmanton-Garcia et al., 2024). Toplamda 14 günlük tedavi süresinin kanıta dayalı olmadığını ifade eden bir yayında da son 30 yıldır bunun bir norm haline geldiği, toplam tedavi süresinin ve oral tedaviye geçiş zamanlamasını değerlendirecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulanmaktadır (Dib et al., 2018). Yine de nötropenik hastalar, endovasküler protez, vasküler greft veya kardiyak pacemaker gibi faktörler varlığında tedavi süresinin kısaltılmasından kaçınılmalıdır (Salmanton-Garcia et al., 2024).

Birçok enfeksiyonda olduğu gibi kandidemi tedavisinde de de-eskalasyon ve oral tedavilere geçiş, hasta ve doktor için önemli bir karardır. Oral tedaviye geçiş kararı erken taburculuk, intravenöz kateterlerin daha az kullanımı ve sağlık harcamalarının düşürülmesi gibi pek çok faydayı beraberinde getirmektedir (Bal et al., 2014; J. Vazquez et al., 2014).

IDSA 2009 kılavuzunda klinik olarak stabil olan ve flukonazol duyarlı üremesi bulunan olgularda, flukonazole geçilebileceği ifade edilmektedir (Pappas et al., 2009). ESCMID'in 2012 yılında non-nötropenik olgularda Candida enfeksiyonlarını ele aldığı kılavuzunda ise daha temkinli bir yaklaşımla, bu şartları taşıyan olgularda 10 gün boyunca iv tedavi

verildikten sonra oral step-down tedaviye geçilmesi önerilmektedir (Cornely et al., 2012).

IDSA 2016 kılavuzu; klinik olarak stabil, 5-7 gün iv tedavi almış, flukonazol duyarlı bir *Candida* türü saptanan ve kan kültüründe negatiflik sağlanan nötroopenik ve nötroopenik olmayan olgularda oral flukonazole geçiş yapılmasını önermektedir (Pappas et al., 2016).

ECCM-ISHAM-ASM 2025 kılavuzunda ise oral step-down tedaviye geçiş için sınırlar daha dar ve kesin bir şekilde çizilmiştir. Buna göre; birinci basamak tedavinin en az 5 gün uygulandığı ve aşağıdaki koşulların tümünü birden sağlayan hastalarda oral step-down tedaviye geçiş düşünülebilir (Cornely et al., 2025):

1. Hemodinamik olarak stabil olan
2. *Candida* için kan kx negatifliği sağlanmış
3. Nötroopenik olmayan
4. Kaynak kontrolü sağlanmış (örneğin, santral venöz kateter çıkarılması);
5. Oral azol tedavisini tolere edebilen
6. Seçilen azole karşı duyarlılığın doğrulandığı hastalar (Cornely et al., 2025).

Tüm bu koşulların yanında akılcı bir yaklaşım olarak, oral tedavi verilmesi planlanan bir olgunun gastrointestinal emiliminin normal olması da gerekmektedir. Flukonazolün biyoyararlanımı yüksek olduğu için oral tedavi çoğu hasta için uygundur. Oral ilaç alamayacak olan (gastrointestinal emilimi bozuk olan veya şiddetli hastalık olan) olgularda aynı dozdan iv tedavi verilmelidir (J. A. Vazquez, 2024).

Tablo 1. Metastatik odak olmaksızın kandideminin başlangıç tedavisinde seçenekler (Cornely et al., 2025)

Başlangıç tedavisinde ilk tercih edilecek ajanlar	
Anidulafungin	İlk gün 200 mg yükleme, sonraki günler 100 mg/gün idame dozu
Kaspofungin	İlk gün 70 mg yükleme, sonraki günler 50 mg/gün idame dozu
Mikafungin	1*100 mg
Rezafungin	İlk hafta 400 mg yükleme, sonrasında 200 mg/hafta idame dozu
Başlangıç tedavisinde alternatif ajanlar	
Flukonazol	İlk gün 800 mg (12 mg/kg) yükleme, sonraki günler 400 mg (6mg/kg) idame dozu
Vorikonazol	İlk gün 6 mg/kg günde iki kez, sonraki günler 4 mg/kg günde iki kez
L- Am B	3 mg/kg/gün
Başlangıç tedavisinde diğer alternatifler kullanılmadığında / başarısız olduğunda düşünülebilecek ajanlar	
Amfoterisin B lipid kompleks	5 mg/kg/gün
İsavukonazol	İlk 2 gün 3*200 mg; sonraki günler 200mg/gün
Başlangıç tedavisinde önerilmeyen ajanlar	
Amfoterisin B deoksikolat	
İtrakonazol	

AmarCAND2 çalışması verilerine göre sistemik antifungal tedavinin 5. gününde de-eskalasyon gerçekleştirilen olgularda 28-günlük mortalitenin değişmediği gösterilmiştir (Bailly et al., 2015). Erken oral step-down stratejisini değerlendiren bir başka çalışmada da başlangıçta anidulafungin iv tedavisi alıp sonrasında erken oral azol tedavisine geçen olgularda tedavi başarısı, kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (J. Vazquez et al., 2014).

Rezafungin sahip olduğu uzun yarı-ömür sayesinde, klinik olarak stabil ve taburculuğa uygun olan ancak oral tedavisi olmayan azol dirençli *Candida* türlerinin (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. auris* gibi) etken olduğu olgularda yatış süresini kısaltmak ve tedaviyi ayaktan tamamlamak için faydalı bir seçenek olabilir (J. A. Vazquez, 2024). Gastrointestinal emilim bozukluğu olan

ancak klinik olarak stabil olgularda da rezafungin, ayaktan tedavi konusundaki önemli bir boşluğu doldurabilir.

Kanıtlanmış veya şüphelenilen ilaç direnci varlığında, tedavi başarısızlığı veya ilaç intoleransı durumlarında kurtarma tedavisi olarak “ikinci basamak tedavi seçenekleri” gündeme gelmelidir. Başlangıç tedavisinde ekinokandin kullanılan olgularda kurtarma tedavisi için en uygun seçenek L-AmB olacaktır. Kurtarma tedavisinde farklı ilaç sınıfından bir ajan tercih etmek doğru bir stratejidir (Cornely et al., 2025). Özellikle artan flukonazol direnci ve flukonazol dirençli *Candida* türlerinin sıklığındaki artış, başlangıç tedavisinde azol grubu antifungallerin tercihini sınırlandırmıştır. Kurtarma tedavisinde flukonazol veya vorikonazol tercih ederken de, lokal epidemiyoloji ve antifungal duyarlılık paternlerinin göz önünde bulundurulması önemlidir (Cornely et al., 2025).

Antimikrobiyal direnç konusunun giderek ciddi bir problem haline gelmesiyle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında ilk bakteriyel öncelikli patojenler listesi yayınladı (Moja & Organization, 2017). Ancak direnç sorunu yalnızca bakteriyel patojenler değil, aynı zamanda fungal etkenlerde de giderek alevlenen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktaydı. Bu nedenle bakteriyel patojenlerle ilgili 2017 yılındaki listeyi 2022’de fungal öncelikli patojenler listesi izledi (WHO, 2022). DSÖ 2022 yılında yayınladığı bu listede 19 fungal patojeni orta, yüksek ve kritik düzeyde öncelikli olarak kategorize etti. Bu kategorizasyon gerçekleştirilirken mortalite oranları, küresel çapta yaygınlığı, yol açtığı komplikasyonlar, direnç oranları ve önlenebilirlik gibi toplam 10 önceliklendirme kriterine göre bir değerlendirme yapılmıştır. DSÖ’nün listesinde *C. auris* ve *C. albicans* kritik grupta listelenirken, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* “yüksek öncelikli” grupta kendine yer bulmuştur. *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) ise “orta düzeyde öncelikli” olan grupta yer almıştır (WHO, 2022).

Bilimsel araştırmaların odaklanacağı sorunların belirlenmesine rehberlik etmeyi hedefleyen bu liste, değerli bir çalışma olmakla birlikte listedeki önceliklendirmeye dair eleştirel yaklaşımlar da mevcuttur. Bu eleştirel bakış özellikle *C. parapsilosis*'in olması gerekenden daha hafif bir önceliklendirmeye tabi tutulduğu ve kritik gruba alınan *C. albicans* ile ilgili risklerin abartıldığı yönündedir (Casalini, Giacomelli, & Antinori, 2024).

İnvaziv kandidiyaz tedavisinde yaygın olarak kullanımda olan yalnızca dört antifungal ilaç sınıfı (azoller, polienler, ekinokandinler ve kısıtlı bir seçenek olarak flusitozin) olduğunu düşündüğümüzde, fungal patojenlerdeki direnç sorununun aciliyeti çok daha gözle görünür hale gelmektedir. Seçeneklerin sınırlı oluşunun yanı sıra, çapraz direnç nedeniyle grubun bir üyesine dirençli olan bir etkenin diğer üyelere de sıklıkla dirençli hale gelmesi bir diğer handikaptır.

6. SONUÇ

Kandidemi; gerek etkilediği hasta profilinin çoklu komorbidleri olan, bağışıklığı farklı sebeplere bağlı olarak çeşitli düzeylerde baskılanmış hassas gruplar olması, gerekse kardiyak, santral sinir sistemi ve göz gibi çok farklı tutulumların eşlik edebildiği bir durum olması sebebiyle klinik yönetimi karmaşık hale gelebilen bir klinik tablodur. Tüm bunların yanında *C. auris* gibi yeni MDR patojenlerin ortaya çıkışı, etkenlerin dağılımındaki epidemiyolojik kayma ve yaygın kullanılan antifungallere görece daha düşük duyarlılığa sahip türlerin sıklığındaki artış kandidemi yönetimini problemlili hale getiren faktörlerdir. Klinik sonuçlar bakımından geleceğin ne denli zorlayıcı veya umut vaat eder bir şekilde gelişeceğini, kandidemi yönetiminin zorlu yanırları ve bunların üstesinden gelmeye yönelik stratejiler arasındaki denge belirleyecektir.

KAYNAKÇA

- Bailly, S., Leroy, O., Montravers, P., Constantin, J. M., Dupont, H., Guillemot, D., . . . Timsit, J. F. (2015). Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med*, 41(11), 1931-1940. doi:10.1007/s00134-015-4053-1
- Bal, A. M., Shankland, G. S., Scott, G., Imtiaz, T., Macaulay, R., & McGill, M. (2014). Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: a single centre experience. *Int J Clin Pract*, 68(1), 20-27. doi:10.1111/ijcp.12231
- Bloos, F., Held, J., Kluge, S., Simon, P., Kogelmann, K., de Heer, G., . . . SepNet Study, G. (2022). (1 --> 3)-beta-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med*, 48(7), 865-875. doi:10.1007/s00134-022-06733-x
- Casalini, G., Giacomelli, A., & Antinori, S. (2024). The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritisation. *Lancet Microbe*, 5(7), 717-724. doi:10.1016/S2666-5247(24)00042-9
- Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J., Lortholary, O., . . . Group, E. F. I. S. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 7, 19-37. doi:10.1111/1469-0691.12039
- Cornely, O. A., Sprute, R., Bassetti, M., Chen, S. C., Groll, A. H., Kurzai, O., . . . Zhu, L. P. (2025). Global guideline for the

- diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*, 25(5), e280-e293. doi:10.1016/S1473-3099(24)00749-7
- Dib, R. W., Hachem, R., Chaftari, A. M., & Raad, I. (2018). Appropriate Duration of Intravenous Treatment of Candidemia and Timing of Step Down to Oral Therapy in Non-neutropenic Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 10(1), e2018028. doi:10.4084/MJHID.2018.028
- Fortun, J., & Gioia, F. (2017). Invasive candidiasis in the neutropenic patient. *Rev Esp Quimioter*, 30 Suppl 1, 22-25. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882010>
- Garcia-Effron, G., Katiyar, S. K., Park, S., Edlind, T. D., & Perlin, D. S. (2008). A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(7), 2305-2312. doi:10.1128/AAC.00262-08
- Horn, D., Neofytos, D., Fishman, J., Steinbach, W., Anaisie, E., Marr, K. A., . . . Olyaei, A. (2007). Use of the PATH Alliance database to measure adherence to IDSA guidelines for the therapy of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26(12), 907-914. doi:10.1007/s10096-007-0383-4
- Junco, S. J., Chehab, S., Giancarelli, A., Bowman, M. C., & Turner, R. B. (2021). Adherence to National Consensus Guidelines and Association with Clinical Outcomes in Patients with Candidemia. *Infect Dis (Auckl)*, 14, 11786337211018722. doi:10.1177/11786337211018722

- Kuse, E. R., Chetchotisakd, P., da Cunha, C. A., Ruhnke, M., Barrios, C., Raghunadharao, D., . . . Micafungin Invasive Candidiasis Working, G. (2007). Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*, 369(9572), 1519-1527. doi:10.1016/S0140-6736(07)60605-9
- Moja, P., & Organization, W. H. (2017). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis.
- Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C., Colombo, A. L., Thompson-Moya, L., Smietana, J., . . . Caspofungin Invasive Candidiasis Study, G. (2002). Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, 347(25), 2020-2029. doi:10.1056/NEJMoa021585
- Morrell, M., Fraser, V. J., & Kollef, M. H. (2005). 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*, 49(9), 3640-3645. doi:10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., Benjamin, D. K., Jr., Calandra, T. F., Edwards, J. E., Jr., . . . Infectious Diseases Society of, A. (2009). Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 48(5), 503-535. doi:10.1086/596757
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., . . . Sobel, J. D. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of

- Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 62(4), e1-50. doi:10.1093/cid/civ933
- Pfaller, M. A., Boyken, L., Hollis, R. J., Kroeger, J., Messer, S. A., Tendolkar, S., & Diekema, D. J. (2008). In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*, 46(1), 150-156. doi:10.1128/JCM.01901-07
- Rex, J. H., Pappas, P. G., Karchmer, A. W., Sobel, J., Edwards, J. E., Hadley, S., . . . Infectious Diseases Mycoses Study, G. (2003). A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*, 36(10), 1221-1228. doi:10.1086/374850
- Salmanton-Garcia, J., Reinhold, I., Prattes, J., Bekaam, N., Koehler, P., & Cornely, O. A. (2024). Questioning the 14-day dogma in candidemia treatment duration. *Mycoses*, 67(1), e13672. doi:10.1111/myc.13672
- Schuster, M. G., Edwards, J. E., Jr., Sobel, J. D., Darouiche, R. O., Karchmer, A. W., Hadley, S., . . . Rex, J. H. (2008). Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 149(2), 83-90. doi:10.7326/0003-4819-149-2-200807150-00004
- Smith, H. L., Bensman, T. J., Mishra, S., Li, X., Dixon, C. A., Sheikh, J., . . . Farley, J. J. (2024). Regulatory Considerations in the Approval of Rezafungin (Rezzayo) for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis in Adults. *J Infect Dis*, 230(2), 505-513. doi:10.1093/infdis/jiae146

- Vazquez, J., Reboli, A. C., Pappas, P. G., Patterson, T. F., Reinhardt, J., Chin-Hong, P., . . . Swanson, R. (2014). Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis*, 14, 97. doi:10.1186/1471-2334-14-97
- Vazquez, J. A. (2024, Dec 16, 2024). Management of candidemia and invasive candidiasis in adults. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults>
- WHO. (2022). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*. Geneva: World Health Organization.

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL
ARAŞTIRMALAR**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com