

Deneyssel Hayvan Modelinde *Candida Tropicalis* Peritonitinin Tedavisinde Kaspofungin ve Amfoterisin B Etkinliđinin Karşılaştıırılması

Melis Demirci, Özlem Tünger, Kenan Deđerli, Şebnem Şenol,
Çiğdem Banu Çetin



GİRİŞ

- Son 30 yıldır kandida türlerine bağlı invaziv fungal enfeksiyonlarda diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da olduğu gibi belirgin artış gözlenmektedir.
- Bu epidemiyolojik gelişmede cerrahi girişim sayısı, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artışın da önemli rolü vardır.

- Fungal peritonitler daha nadir olmakla beraber ciddi bir intraabdominal enfeksiyondur.
- Özellikle cerrahi yoğun bakımlarda ve hemodiyaliz hastalarında daha sık gözlenen fungal peritonitlerde birçok merkezde en sık tespit edilen etken *Candida albicans*'tır (*C. albicans*).
- Fakat son yıllarda invaziv işlem sayısındaki artış ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların artması nedeni ile *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* gibi albicans dışı kandida türlerinin de görülme sıklığında artış mevcuttur.

- Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin azol direnci olan/olmayan ve *C. albicans* ve albicans dışı suşlara bağlı invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır.
- Çalışmamızda da bu iki antifungalın deneysel kandida peritoniti tedavisindeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

- Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 10-12 haftalık, her biri 20-25 g olan erkek fareler kullanıldı.



GEREÇ-YÖNTEM

Gruplar		Hayvan sayıları
Grup 1	1.Kontrol	7
Grup 2	2.Kontrol (Tedavi verilmeyen)	7
Grup 3	Kaspofungin (CAS) 1 mg/kg/gün	7
Grup 4	Kaspofungin (CAS) 2.0 mg/kg/gün	7
Grup 5	Kaspofungin (CAS) 5.0 mg/kg/gün	7
Grup 6	Amfoterisin B (AMB) 0.5 mg/kg/gün	7
Grup 7	Amfoterisin B (AMB) 1.0 mg/kg/gün	7
Grup 8	Amfoterisin B (AMB) 2.0 mg/kg/gün	7

GEREÇ-YÖNTEM



- Çalışmaya başlamadan önce optimal infektif dozu belirlemek için ön çalışmalar yapıldı. Anlamlı bir mortalite oluşturmaksızın, hayvanların %95'inde peritonit oluşturacak doz belirlendi.
- Hayvanların genel durumunda bozulma olması, ex olması ve sonrasında organlarına bakıldığında etkenin görülmesi peritonit kliniği açısından anlamlı sayıldı.

GEREÇ-YÖNTEM

- Ön çalışmalarda;
 - 5×10^5 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 konsantrasyonunda kandida solüsyonları denendi
 - Hayvanlarda anlamlı bir mortalite oluşturmaksızın peritonit oluşturabilecek en uygun enfekte doz **1×10^8 cfu/ml** olarak belirlendi.



GEREÇ-YÖNTEM

- Daha önce belirlenmiş olan enfekte dozun 1ml süspansiyon halinde intraperitoneal yolla enfekte edilmesinden 48 saat sonra gruplara uygun olarak planlanan dozlarda antifungal 7 gün boyunca intraperitoneal yolla verildi.
- Antifungal etkinliği değerlendirmek için, dokuda kandida yoğunluğunun kantitatif olarak değerlendirilmesi ve sağ kalım oranı dikkate alındı
 - Fareler 14 gün boyunca enfeksiyon bulguları açısından gözlemlendi.

GEREÇ-YÖNTEM

- 14 günlük izlem periyodu sonunda servikal dislokasyon yapıdı.
- Periton ve dalak aseptik olarak alındı. Her biri sıvı SDA besiyerinde bekletildi.
- Bir gece inkübasyonun ardından steril öze yardımını ile SDA'ya 26°C ve 37°C etüvde inkübe edilmek üzere iki ayrı plağa ekildi. 48 saatlik inkübasyonun ardından koloni sayısı değerlendirildi.

BULGULAR

- Kontrol grubu ile antifungal alan gruplardaki üreme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).
- Antifungal grupları kendi içlerinde farklı konsantrasyonlarda üreme durumuna göre değerlendirildiğinde konsantrasyon arttıkça üremenin azaldığı, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

PERİTON	26°C	37°C
	Üreme(%)	Üreme(%)
Amfoterisin B 1gr (AMB1)	42,9	0,0
Amfoterisin B 2gr (AMB2)	0,0	0,0
Amfoterisin B 5gr (AMB5)	16,7	14,3
Kaspofungin 0,5gr (CAS0,5)	14,3	42,9
Kaspofungin 1gr (CAS1)	0	14,3
Kaspofungin 5gr (CAS5)	0,0	14,3
Tedavisiz grup (KONTROL)	100	85,7

BULGULAR

- Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin grupları birbiriyle karşılaştırıldığında ise lipozomal amfoterisin B grubunda üreme oranı daha az saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin tedavisi alanlarda doza bağlı anlamlı bir fark izlenmedi.

TARTIŞMA

- Peritonit tedavisinde kullanılan amfoterisin B lipozomal formunun avantajı klasik formundan daha iyi tolere edilebilir ve nefrotoksisite etkisinin daha az olmasıdır.
- Ekinokandin grubundan olan kaspofungin ise kandida türlerine fungisidal etki gösterirken amfoterisin B'den daha iyi tolere edilir.
- Çalışmamızda kullanılan *C.tropicalis* suşu duyarlılığı da bu iki ilaç için deney öncesi test edilmiştir.

TARTIŞMA

- Çalışmada kullanılan *C.tropicalis* suşu patojenitesi kanıtlanmış bir hastadan izole edilmiştir.
- Hastada olduğu gibi deneysel modelimizde de farelerde enfeksiyon oluşumunu kanıtlayan en önemli veri, enfekte edilen fakat tedavi verilmeyen kontrol grubu ile tedavi alan gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmasıydı.

TARTIŞMA

- 2010 yılında Brezilya’da yapılan deneysel bir çalışmada kandida türlerinin virulansı karşılaştırılmıştır. Fareler kandida suşları ile intravenöz yolla enfekte edilmiş ve 6.saat, 3-7-14-21.günde organlardaki miktarları değerlendirilmiştir. İzlemin 7.gününden sonra *C.tropicalis* doku konsantrasyonu beyin harici diğer dokularda azalmakta olup *C.albicans* ile enfekte gruba göre sağkalım süreleri daha uzun saptanmıştır.

Koga-Ito CY, et al. Experimental systemic virulence of oral Candida dublinensis isolates in comparison with Candida albicans, Candida tropicalis and Candida krusei. Mycoses 2010;54:278-285

SONUÇ VE ÖNERİLER

- *C.albicans*'a bağlı peritonit modellerinde lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda her iki ilaç arasında fark olmadığı görülmektedir.
- Bu konuda *C.tropicalis* ile yapılan deneysel bir çalışmaya ulaşılammıştır.
- Literatürle benzer şekilde deneysel modelimizde de lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin alanlarda doza bağlı anlamlı bir fark izlenmemiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Diğer kandida türleri ile yapılan deneysel çalışmalara benzer şekilde *C.tropicalis* suşu inokülasyonu ve antifungal tedavi uygulaması yapılmasına rağmen çalışma süresince mortalite saptanmaması, *C.tropicalis*'in immünite ile sınırlanabilen veya çok daha yüksek dozlarda mortaliteye neden olabilen, virulansı daha düşük bir kandida türü olduğunu düşündürmektedir.
- Sonuç olarak son yıllarda sayıca artış saptanan non-albikan kandida türlerinin neden olduğu invaziv kandida enfeksiyonları ile ilgili daha geniş serili deneysel ve klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

- TEŞEKKÜR EDERİM

