



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAşA NUMUNE
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ

**KANDİDEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ;
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK ÖZELLİKLER VE MORTALİTE
İLİşKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. Cansu Aşık

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KANDİDEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ;
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK ÖZELLİKLER VE MORTALİTE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. Cansu Aşık

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serpil Erol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri desteğini hissettiğim, bana mesleğimi sevdiren, öğretmenliğini ve hekimliğini her daim örnek aldığım, tez yazım sürecinde bana çok şey öğreten değerli hocam Prof. Dr. Serpil Erol'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, çalışma azmini örnek aldığım, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Nurgül Ceran'a,

Üzerimdeki emekleri ve her daim destekleri için minnettar olduğum, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Seniha Şenbayrak ve Doç. Dr. Asuman İnan'a, birlikte çalışma şansı elde ettiğim tüm uzmanlarımıza,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, her birinden ayrı bir şey öğrendiğim, hekim olarak beraber büyüdüğümüz sevgili asistan doktor arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince hem dost hem yoldaş olarak tüm zorlarımı kolaylaştıran, günlerimi güzelleştiren, meslektaşım olarak örnek aldığım, çok sevdiğim ekip arkadaşlarım Dr. Merve Kaplan, Dr. İpek Kuzucuoğlu, Dr. Ayşegül Akkol Çamurcu, Dr. Saliha Ayan'a,

Üniversite yıllarından beri tüm iyi ve kötü zamanlarımda yanımda olan, her zaman desteklerini hissettiğim, dostlarım Dr. Hilal Güner ve Dr. Burcu Diriöz'e

Gece gündüz birtakım olarak çalıştığımız sevgili hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman desteklerini ve bana olan inançlarını hissettiğim, varlıklarından güç aldığım canım annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu Aşık

İstanbul / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4.BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.....	22
Tablo 2. Yatış klinik ve sürelerinin dağılımı.....	24
Tablo 3. Kandidemili hastalarda eşlik eden (komorbid) hastalıklar.....	25
Tablo 4. Kan kültüründen izole edilen kandidaların tür dağılımı.....	26
Tablo 5. Hastaların risk faktörlerinin dağılımı.....	27
Tablo 6. Geçirilmiş cerrahi özellikleri.....	28
Tablo 7. Kandidemili hastalardaki eş zamanlı ve geçirilmiş bakteriyemi özellikleri.....	28
Tablo 8. Bakteriyemi eşlik eden olgularda lökosit, CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 9. Kan dışı kültürlerde üreme özelliklerinin dağılımı.....	30
Tablo 10. C. albicans ve NAC olgularında hasta özellikleri dağılımı.....	32
Tablo 11. Kandidemi etkenlerinin flukonazol duyarlılığı.....	33
Tablo 12. Hastaların aldıkları antifungal tedaviye ilişkin verilerin dağılımı.....	34
Tablo 13. Hastaların kateterle ilgili verileri.....	35
Tablo 14. Kontrol kan kültürü özellikleri.....	36
Tablo 15. Hastaların laboratuvar sonuçlarının ve tıbbi incelemelerinin dağılımı.....	38
Tablo 16. Yoğun bakımda ve kliniklerde yatan hastalarda klinik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 17. Tedavi öncesi ölenler, tedavi altında ölenler ve sağ kalanların klinik özellikleri.....	40
Tablo 18. İnvazif işlemlerin mortalite üzerine etkisi.....	42
Tablo 19. Bazı önemli klinik durumların 30 günlük mortalite açısından karşılaştırılması.....	43
Tablo 20. Tedavi öncesi ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	44

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Kandida hücre yapısı.....	4
Şekil 2. Gram boyamada kandida mikroskopisi.....	4
Şekil 3. Kandida enfeksiyonlarının gelişimi.....	10
Şekil 4. Hasta sayısının yıllara göre dağılımı.....	23
Şekil 5. Hastaların yatış nedenleri.....	23
Şekil 6. Yıllara göre C. albicans ve NAC dağılımı.....	31
Şekil 7. Kontrol kan kültürü negatifliği.....	37
Şekil 8. Ölüm zamanına göre hastaların dağılımı.....	39

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ABY: Akut böbrek yetmezliği
ALT: Alanin aminotransferaz
AmB: Amfoterisin B
AST: Aspartat aminotransferaz
BDG: B-D-Glukan
CAGTA: C. albicans Germ Tüp Antikoru
CDC: Centers of Disease and Control
CLSI: Clinical Laboratory and Standards Institute
COVID19: Coronavirus Disease 2019
CRP: C- Reaktif protein
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ECMM: European Confederation of Medical Mycology
ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FL: fentolitre
GİS: Gastrointestinal sistem
HIV: Human Immunodeficiency Virus
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America)
IFN: Interferon
IL: Interlökin
İK: İnvazif Kandidiyaz
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
KİT: Kemik iliği transplantı
KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*
MPV: Mean Platelet Volume

NAC: Non-albicans Candida
PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi
PLT: Trombosit
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SS: Standart sapma
SVK: Santral venöz kateter
TÖE: Transözefageal ekokardiyografi
TPN: Total paranteral nütrisyon
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
TNF-a: Tumor necrosis factor alfa
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Amaç: Kandida türleri ile olan kan akımı enfeksiyonları tüm dünyada giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle bu enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Biz bu çalışmada hastanemizde kandidemi tanısı alan olguları geriye dönük inceleyerek epidemiyolojik özellikler, risk faktörleri, tür dağılımı, verilen tedavileri ve tedavi sonuçlarını irdeleyerek olguların yönetimine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 1 Ocak 2018 – 1 Ocak 2023 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen ve en az bir şişe kan kültüründe *Candida spp.* üremesi saptanan hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif incelendi. Hastaların demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, risk faktörleri, üreyen etkenlerin mikrobiyolojik özellikleri, aldıkları tedaviler, laboratuvar değerleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 175 hasta dahil edildi. Hastaların %50.3'ü kadın, %49.7'si erkek olup yaş ortalaması 67.9 ± 16.1 'di. Hastaların %41.7'si YBÜ'de, %21.1'i iç hastalıkları servisinde, %15.4'ü genel cerrahi servisinde yatarken tanı almıştı. Kandidemi öncesi medyan yatış süresi 20 gün, medyan YBÜ yatış süresi 5 gün olarak bulundu. Ek hastalıklar incelendiğinde olguların %53.1'inde hipertansiyon, %37.7'sinde nörolojik hastalık, %36.6'sında diyabetes mellitus, %34.3'ünde solid organ malignitesi görüldü. Risk faktörleri açısından hastaların %93.1'inde üriner kateterizasyon öyküsü, %90.9'unda antibiyotik kullanımı, %75.4'ünde santral venöz kateter kullanımı, %58.3'ünde TPN kullanımı, %49.1'inde cerrahi operasyon geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların %20.6'sında geçirilmiş bakteriyemi, %22.9'unda eş zamanlı bakteriyemi saptandı. Hastaların %33.7'sinde kan dışı başka örneklerden yapılan kültürlerinde *Candida spp.* üremesi saptandı. Bu örneklerde saptanan etkenlerin %74.5'i kan kültüründeki ile aynı türde etkendi. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı incelendiğinde hastaların %38.9'unda *C. albicans*, %26.9'unda *C. parapsilosis*, %13.7'sinde *C. tropicalis*, %11.4'ünde *C. glabrata* saptandı. *C. albicans* ve non-albicans Candida karşılaştırıldığında yaş, ek hastalık ve risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Flukonazol direnci değerlendirildiğinde *C. albicans* olgularının %1.4'ü, *C. parapsilosis* 'te ise olguların %10.6'sında direnç görüldü. Tüm *C. glabrata* olguları flukonazole doza bağımlı duyarlı bulundu. Hastaların %14.3'üne antifungal tedavi başlanamadığı, %6.9'una üreme öncesi ampirik tedavi, %78.9'una etkene yönelik tedavi başlandığı görüldü. Antifungal tedavi olarak hastaların %43.5'ine ekinokandin, %41.7'sine flukonazol başlandığı saptandı. Kan kültürü alınma ve tedavi başlama arasındaki süre ortalama 3.6 ± 2.1 gün, toplam tedavi süresi

ortalama 13.6 ± 15.9 gündü. Kandidemi saptanan günde hastaların %72.4'ünün SVK'sinin olduğu, kateteri olan hastaların %61.4'ünden kateter kültür örneği gönderildiği ve bu örneklerin %66.6'sında kandida üremesi olduğu saptandı. Kontrol kan kültürlerinin antifungal tedavi sonrası ortalama 5.3 ± 5.4 günde negatifleştiği saptandı. Hastaların %17.1'inde persistan kandidemi görüldü. Hastaların %52'sine kardiyak, %22.9'una oküler değerlendirme yapılmıştı. Hastaların %56.6'sında klinik seyir ölümle sonuçlanmış, %39.4'ü sağ kalmış, %4'ü başka merkeze sevk edilmişti. Hastaların %10.8'si herhangi bir antifungal tedavi başlanamadan kaybedilmişti. Tedavi öncesi ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalan hastalar üç gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, yaş süresi ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Kandidemi öncesi yatış süresi, solid organ malignitesi, mekanik ventilatör kullanımı ve TPN kullanımı açısından gruplar arasında farklılık saptandı. Üç grubun laboratuvar bulguları kıyaslandığında nötrofil yüzdesi, hemogloblin, trombosit sayısı, MPV, CRP, albümin, ALT, AST, laktat, kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Kandidemi, mevcut antifungal tedavi seçeneklerine rağmen halen yüksek mortalite ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Uygun antifungal tedavi altında dahi mortalitenin yüksek olması, hastaların bir kısmının tedavi başlanamadan kaybedilmesi nedeniyle risk grubundaki hastaların ampirik antifungal tedavi başlanması açısından değerlendirilmesi ve etkin tedavi planlarının oluşturulması için bölgesel etkenlerin ve duyarlılıkların bilinmesinin hasta yönetimine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kandidemi, mortalite, kandidiyaz, antifungal tedavi, risk faktörleri

ABSTRACT

Aim: Bloodstream infections caused by *Candida* species are an increasingly prevalent cause of morbidity and mortality worldwide. Therefore, early diagnosis and treatment of these infections are of critical importance. In this study, we aimed to contribute to the management of cases by retrospectively reviewing the patients diagnosed with candidemia in our hospital, examining their epidemiological characteristics, risk factors, species distribution, treatments administered, and treatment outcomes

Materials and Methods: Our study retrospectively examined patients admitted and followed at the Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center of Health Sciences University between January 1, 2018, and January 1, 2023, who had at least one blood culture bottle showing growth of *Candida* spp. Demographic information, comorbidities, risk factors, microbiological characteristics of the pathogens, treatments received, laboratory values, and treatment outcomes of the patients were evaluated.

Results: A total of 175 patients were included in our study. Of these, 50.3% were female, 49.7% were male, and the mean age was 67.9 ± 16.1 years. Of the patients, 41.7% were diagnosed while hospitalized in the ICU, 21.1% in the internal medicine ward, and 15.4% in the general surgery ward. The median duration of hospitalization prior to candidemia was 20 days, and the median ICU stay was 5 days. When examining comorbidities, 53.1% of the cases had hypertension, 37.7% had neurological diseases, 36.6% had diabetes mellitus, and 34.3% had solid organ malignancies. Regarding risk factors, 93.1% of the patients had a history of urinary catheterization, 90.9% had used antibiotics, 75.4% had used central venous catheters, 58.3% had used total parenteral nutrition (TPN), and 49.1% had a history of surgical operations. Bacteremia had occurred in 20.6% of the patients, and simultaneous bacteremia was detected in 22.9%. *Candida* spp. growth was found in cultures from non-blood samples in 33.7% of the patients. In these samples, 74.5% of the pathogens identified were the same species as those found in the blood culture. The species distribution of candidemia pathogens revealed that 38.9% of the patients had *C. albicans*, 26.9% had *C. parapsilosis*, 13.7% had *C. tropicalis*, and 11.4% had *C. glabrata*. When comparing *C. albicans* with non-*albicans* *Candida* species, no significant differences were found in terms of age, comorbidities, and risk factors. Regarding fluconazole resistance, 1.4% of *C. albicans* cases and 10.6% of *C.*

parapsilosis cases showed resistance. All *C. glabrata* cases were dose-dependent sensitive to fluconazole. Antifungal treatment could not be initiated in 14.3% of the patients, 6.9% received empiric treatment before the pathogen was identified, and 78.9% received pathogen-targeted therapy. As for antifungal therapy, 43.5% of the patients were started on an echinocandin, and 41.7% were started on fluconazole. The average time between blood culture collection and the initiation of treatment was 3.6 ± 2.1 days, and the average total treatment duration was 13.6 ± 15.9 days. On the day of candidemia diagnosis, 72.4% of the patients had a central venous catheter in place, and catheter cultures were sent from 61.4% of patients with catheters, of which 66.6% showed *Candida* growth. Control blood cultures became negative after an average of 5.3 ± 5.4 days of antifungal therapy. Persistent candidemia was observed in 17.1% of the patients. Cardiac evaluation was performed in 52% and ocular evaluation in 22.9% of the patients. In terms of clinical outcomes, 56.6% of the patients died, 39.4% survived, and 4% were transferred to another center. Of the patients, 10.8% were lost before antifungal treatment could be initiated. The patients were grouped based on survival status (died before treatment, died during treatment, and survived) and compared in terms of age, gender, comorbidities, length of stay, and risk factors. Significant differences were found between the groups in terms of pre-candidemia length of stay, solid organ malignancy, mechanical ventilator use, and TPN use. When laboratory findings were compared between the three groups, statistically significant differences were observed in neutrophil percentage, hemoglobin, platelet count, MPV, CRP, albumin, ALT, AST, lactate, and creatinine levels.

Conclusion: Candidemia is an infectious disease that continues to have a high mortality rate despite the available antifungal treatment options. The high mortality, even under appropriate antifungal therapy, and the fact that some patients are lost before treatment can be initiated, highlight the importance of evaluating patients in the risk group for the initiation of empirical antifungal therapy. We believe that knowing regional pathogens and their susceptibilities will contribute to patient management and help in the development of effective treatment plans

Keywords: Candidemia, mortality, candidiasis, antifungal treatment, risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kandidalar, insanlarda çeşitli klinik tablolar oluşturarak yüzeysel ve mukozal enfeksiyonlara; kandidemi ve metastatik organ tutulumu ile seyreden invaziv hastalığa yol açabilen mikroorganizmalar olup, oluşturdukları invazif enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (1). Kandidemi, invazif kandidiyazın en sık görülen klinik formu olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) dördüncü, Avrupa'da en sık görülen yedinci hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonudur (2).

İnsanlarda enfeksiyona yol açabilen 15'ten fazla kandida türü mevcut olup, bunlar arasında *C. albicans*, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*) en sık görülen 5 etkeni oluşturur (3).

C. albicans geçmişte olguların %65-70'ini oluşturarak baskın tür olarak görülmekteyken son yıllarda birçok merkezde non-albicans candida (NAC) sıklığında artış görülmekte, olguların neredeyse yarısını NAC türleri oluşturmaktadır (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2022 yılında yüksek mortalite, tanı ve tedavide güçlükler, antifungal ilaç direnci gibi sorunlar nedeniyle, insanlarda görülen mantar enfeksiyonlarına karşı sağlık hizmetlerinde duyarlılık oluşturmak, etkin surveians ve müdahale sağlayabilmek adına öncelikli fungal etkenler listesi yayınlanmıştır. Bu etkenler içerisinde *C. auris* ve *C. albicans* en kritik öncelikli grupta, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* yüksek öncelikli etkenler arasında yer almaktadır (5).

Tür dağılımı ülkelere, hastanelerin bölgesel verilerine, hastaların tedavi ya da profilaksi nedeniyle antifungal ilaç maruziyeti öyküsü, ek hastalıkları ve risk faktörlerine göre değişebilmektedir. Bu nedenle yerel epidemiyolojik çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

Birçok çalışmada batın cerrahisi, diyaliz, uzun süreli santral venöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon, immünsüpresif tedavi öyküsü, geniş spektrum antibiyotik maruziyeti, nötropeni, fungal kolonizasyon öyküsü ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış kandidemi için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (6–8). İleri yaş, immünsüpresif hasta popülasyonunun ve girişimsel işlemlerin artması ile kandidemi açısından riskli grupta yıllar içerisinde artış beklenmektedir.

Prognostik faktörler tam olarak anlaşılamamakla birlikte kandidemi saptanan hastalarda %22- %75 oranlarında mortalite bildirilmektedir (9). Kandidemi, yüksek mortaliteye ek olarak uzun tedavi süreleri, hastanede yatış süresinde uzama ve maaliyette artışa yol açarak sağlık sisteminde ciddi maddi yüke yol açmaktadır (10).

Çalışmamızda 1 Ocak 2018 – 1 Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi alan, kandidemi tanısı alan ve yatarak tedavi edilen hastalar incelenmiştir. Kandidemi sıklığı, etken dağılımı, epidemiyolojik veriler ve risk faktörleri, verilen tedaviler ve tedavi sonuçları açısından irdelenmiştir. Erken tanı ve etkin tedavinin sağlanabilmesi için yerel veriler büyük önem taşımakta olup hastanemizdeki olguların 5 yıllık verileri ile kandidemi olgularının yönetimine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

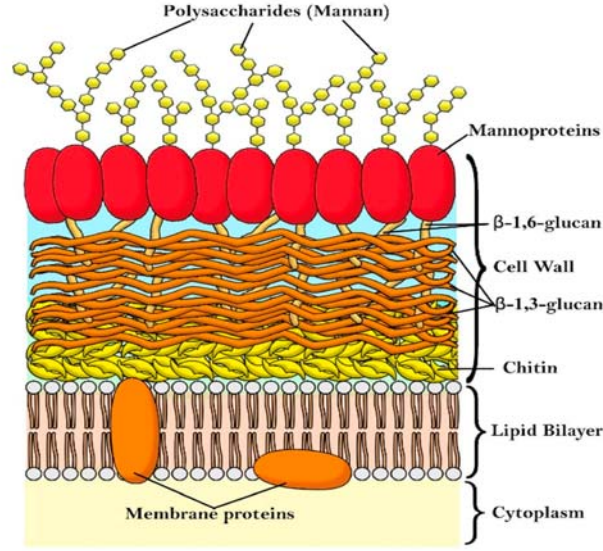
2.1 KANDİDA TÜRLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Kandidalar, insan fungal patojenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (11). Çoğunluğu tek hücreli maya mantarı olmakla beraber hif ya da psödohif yapıları ile çoğalan türleri de mevcuttur. Farklı birçok çevresel ortamda yaşayabilirler. Yaklaşık 150 tür tanımlanmış olup az sayıda tür insanlarda kolonizasyon ve enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (12). Patolojik türler, gastrointestinal sistemde, solunum yolunda, vajinada, üretrada, ciltte ve tırnakların altında kolonize olur. Ayrıca hastane ortamında havada, gıdalarda, zemin ve diğer yüzeylerde, hastane çalışanlarının ellerinde de bulunur (13). *C. albicans*'ın hastanedeki yüzeylerde 4 aya kadar canlı kalabildiği bilinmektedir (14).

Oral aft, kronik atrofik stomatit, mukokutanöz kandidiyaz ve vulvovajinit gibi sık görülen yüzeysel kandida enfeksiyonlarının belirtileri oldukça spesifikdir, immunkompetan kişilerde sıklıkla kendini sınırlar. Temel hijyen önlemleri ve lokal tedaviler ile tedavi edilmesi kolaydır. Özefajit, üriner sistem enfeksiyonları, kemik eklem enfeksiyonlarına, daha nadiren menenjit ve endokardite neden olabilir. Kandida enfeksiyonlarında asıl önemli klinik durum; sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi ağır tablolar ile seyreden invaziv kandida enfeksiyonlarıdır (15).

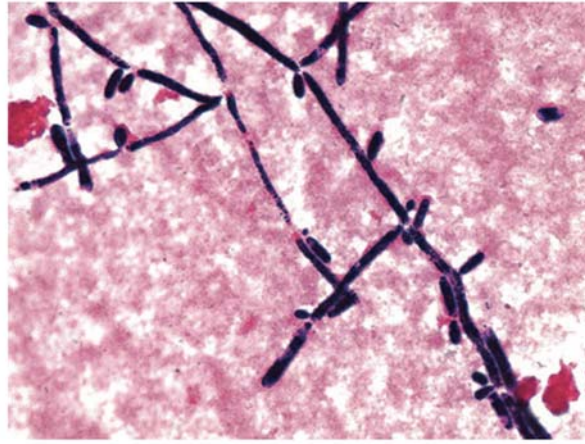
2.2 MİKROBİYOLOJİ

Kandida türleri, küçük (4-6 µm), ince duvarlı, tomurcuklanarak çoğalan oval mikroorganizmalardır. Hücre duvarını %80-90 oranında karbonhidrat, %6-25 protein, %1-7 lipid ve %8.5-9 kitin oluşturur. Rutin aerobik kan kültürü şişelerinde ve agar plaklarda üreyebilirler ve yetiştirme için özel mantar ortamı gerektirmezler. Beyin-kalp infüzyonu agar ya da Sabouraud dekstroz agar gibi zenginleştirilmiş ortamlarda daha hızlı ürerler. Bakterilerle kontamine olabilecek örnekler için özellikli besiyerlerine antibiyotikler eklenebilir (sıklıkla penisilin ve streptomisin)(16).



Şekil 1. Kandida hücre yapısı (17)

Maya formları, psödohifler ve hifler klinik örneklerin mikroskopik incelemesinde görülebilir. %10 potasyum hidroksit, epitelyal hücreleri yıkarak mikroskopide hif ve psödohiflerin görünmesini kolaylaştırır. Kalsifluor beyazı ile boyamayla floresan mikroskobu ile inceleme yapılabilir. Ayrıca gram pozitif boyanabilir. Giemsa ve Hematoksilen-Eozin diğer sık kullanılan boyama yöntemleri arasındadır.



Şekil 2. Gram boyamada kandida mikroskopisi (18)

Stafilokok kolonilerine benzer pürüzsüz, kremsi beyaz, ıslıtlı koloniler oluşturur. *C. albicans*'ın hızlı ön tanımlanması için numune serumla birleştirilerek oluşan karışımdan alınan örnekte germ tüp oluşumu izlenir. Germ tüp oluşumu *C. albicans* 'ı destekler fakat yanlış sonuçlar da verebilir (18)

Tür tanımlamaları için metabolik testler de kullanılabilir. Bu testlere karbonhidrat asimilasyonu, fermantasyon reaksiyonları, nitrat kullanımı ve üreaz üretimi örnek olarak verilebilir. Günümüzde sıklıkla otomatize tanımlama sistemleri kullanılmaktadır(18).

Maya ve hif formları arasındaki morfolojik geçiş, hücre yüzeyinde adezinlerin ve invazinlerin ekspresyonu, tigmotropizm, biyofilm oluşumu, fenotipik geçiş ve hidrolitik enzimlerin salgılanması dahil olmak üzere birçok özellik kandidaların virülans faktörleri olarak kabul edilir. Çevresel pH değişikliklerine hızlı adaptasyon, metabolik esneklik, güçlü besin toplama sistemleri ve sağlam stres yanıtları da diğer dayanıklılık özelliklerindendir (19).

2.3 EPİDEMİYOLOJİ VE TÜR DAĞILIMI

İnvaziv kandidiyaz (IK), gelişmiş ülkelerdeki hastanelerde en yaygın fungal enfeksiyondur. Dünya çapında yılda yaklaşık 250.000 ila 700.000 olgu görülmekte olup yıllık insidansı 2-14/100.000 olarak bildirilmekte, olguların büyük bir çoğunluğunu kandidemi olguları oluşturmaktadır (20). Son yıllarda HIV ile yaşayan bireylerin sayısının artması; dermatoloji, romatoloji, nöroloji gibi birçok farklı branşta ve hastalıkta immunsupresif tedavilerin kullanımında yaygınlaşma, organ nakilleri, maligniteli hastalar ve bu hastalara yönelik kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilerin, ileri yaşlı popülasyonun artması ile kandidemi olgularında artış görülmektedir (21).

Hasta sayılarındaki artış beraberinde sağlık sistemine maddi bir yük getirmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada kandidemi saptanan hastalara yapılan uygun tedavilerle toplam hastane ücretleri ve hastaneye yatış maliyetlerinde (sırasıyla 6.000 ila 29.000 dolar ve 3.000 ila 22.000 dolar) belirgin bir artış ve yatış süresinde (3 ila 13 gün) uzama görülmüştür (22). Bu durum hastalıktan koruyucu çalışmaların ve hastane içinde uygun enfeksiyon kontrol uygulamalarının önemini vurgulamaktadır.

Olguların çoğunu oluşturan *C. albicans* oranlarında yıllar içerisinde azalma, diğer NAC türlerinde ise artış eğilimi görülmektedir. ABD, Avusturalya ve birkaç Avrupa ülkesinde *C. glabrata* oranında artış saptanmış olup bu artış bölgelerde artan azol kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Hindistan, Latin Amerika, Güney Afrika ve Asya’dan bildirilen raporlarda ise *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* oranlarındaki artış dikkati çekmektedir(21) . Avrupa Medikal Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) tarafından

yapılan ülkemizden verileri de içeren çok uluslu çalışmada kandidemi olgularında en sık *C. albicans* saptanırken ikinci sırada *C. glabrata*, üçüncü sıklıkta *C. parapsilosis* görülmüştür (23). Ülkemizde yapılan 425 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada *C. parapsilosis* ikinci sık görülen etken olarak saptanmıştır (24).

Yoğun bakım ünitesinde kandidemi insidansı genel popülasyondan 100 kattan fazladır ve diğer yataklı kliniklere kıyasla 5 ila 10 kat daha yüksektir (25). Hastaların %50'sinden fazlasının yoğun bakım ünitesinde yatarken tanı aldığı görülmüş olup YBÜ yatışı kandidemi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (26).

Son on yılda, antifungal direnç ve hastanelerde standart enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen yüzeylerde ve cihazlarda çoğalmayı sürdürebilmeleri nedeniyle önem kazanan *Candida auris* olgularında artış görülmektedir. *C. auris* 'in etken olduğu kandidemilerde %70'e varan mortalite bildirilmektedir (27). Ülkemizde ilk olgu 2020 yılında saptanmış olup ardından birçok hastanede olgu ve olgu serileri bildirilmiştir (28–30). Hindistan, Güney Avrupa, Birleşik Krallık, Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ise büyük salgınlar bildirilmiş olup özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir tehdit oluşturmaktadır(31). Bu nedenle erken tür tanımlanmaları ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması olguların yönetimi için büyük önem arz etmektedir (32).

2.4 PATOGENEZ

Kandidalar normal endojen floranın bir parçasıdır ve insanların %40-50'sinde gastrointestinal sistemde bulunur (15). Kandida enfeksiyonun gelişiminde kolonizasyon ilk basamaktır. Bütünlüğü korunmuş cilt ve gastrointestinal sistem mukozası enfeksiyona karşı en önemli bariyerdir. Kandida enfeksiyonları tipik olarak hastanın endojen mikroflorasından kaynaklanır. İnvaziv kandidiyaz patogenezindeki ana adımlar:

1) Artan mantar kolonizasyonu, sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası

2) Genellikle intravasküler cihazların kullanımı, ciddi yanıklar, sitotoksik kemoterapi ile oluşan mukozit, yakın zamanda geçirilmiş bir cerrahinin sonucu olan cilt ve mukozal bariyerlerin bozulması

3) Enfeksiyonun dissemine olmasına neden olan bir immün sistem disfonksiyonu (nötropeni vb.) ve sonrasında gelişen enfeksiyon şeklindedir (14).

Kandidalar nozokomiyal bulaş ile ekzojen olarak da enfeksiyona neden olabilir (15).

Kandida türlerine karşı konakçı savunması, doğal bağışıklık sistemi tarafından bir inflamatuvar yanıtın hızlı aktivasyonuna ve ardından T-lenfositleri (hücrel bağışıklık) veya B-lenfositleri (humoral bağışıklık) tarafından meydana getirilen spesifik bağışıklık yanıtından oluşur(33).

Nötrofiller, makrofajlar ve monositler, kan dolaşımında ve dokularda mikroorganizmanın öldürülmesinde önemli bir rol oynar. Fagositler tarafından hem oksidatif hem de oksidatif olmayan mekanizmalarla savunma gerçekleşir monositler ve/veya makrofajlar tarafından salınan proinflamatuvar sitokinler TNFa, IL-1 (hem a hem de b) ve IL-6 yaygın kandidiyaza karşı konak savunmasında kritik bir rol oynar (33).

C. albicans hücre duvarındaki mannan ve mannoproteinler, sitokin üretiminin uyarılmasına, dentritik hücrelerin olgunlaşmasına ve T-hücresi bağışıklığına kadar değişen önemli immünostimülatör aktivitelere sahiptir. Temel olarak yardımcı T hücreler uyarılarak kandidalara karşı savunma oluşturur(34).

IFN gamma, Th1 yanıtının temel sitokini ve makrofajlar tarafından nitrik oksit üretimi ve kandidaya özgü immünglobulin üretiminde önemlidir (35). Hem mukozal savunmada hem de dissemine kandidiyazda Th17 yanıtı önemli role sahiptir (33).

2.5 KANDİDA ENFEKSİYONLARI

Kandidalar cilt ve mukozada kolonize olarak çeşitli klinik durumlara yol açabilir. İmmünkompetan kişilerde sıklıkla yüzeysel enfeksiyonlara yol açmakla beraber immunsupresif hastalarda çoklu sistem ve organ tutulumu ile seyredabilen invazif enfeksiyona neden olabilirler (36).

2.5.1 Yüzeysel (Mukokutanöz) Kandidiyaz

Yüzeysel (mukokutanöz) enfeksiyonlar arasında en sık görülenler orofaringeal kandidiyaz, özefarengal kandidiyaz, vulvovajinal kandidiyaz, balanit, ve kutanöz

kandidiyazdır (36, 37).

Oral ve özefageal kandidiyaz aftöz lezyonlar, beyaz plak ya da eritem şeklinde görülebilir. Özefajite sıklıkla yutma güçlüğü eşlik eder. Özellikle CD4 T lenfosit sayısı düşük (<200 hücre/mm³) HIV/AIDS hastalarında; steroid, TNF-alfa inhibitörü gibi immüsupresif ilaç kullanan ya da IL17 antagonisti gibi biyolojik ajan kullanan hastalarda görülmekte olup, etken sıklıkla *C. albicans*'tır (37). Afrika ülkelerindeki HIV/AIDS hastalarında orofarengeal kandidiyaz prevalansı %4.9-79.4 değişmekte olup etkenlerin %76.6'sı *C. albicans*'tır. (38) İleri yaş, malnütrisyon, metabolik hastalıklar, antibiyotik kullanım, radyoterapi kolaylaştırıcı faktörlerdendir (39).

Vajinal kandidiyaz bakteriyel vajinozdan sonra görülen en sık enfeksiyöz vajinit etkeni olup vajinit olgularının üçte birini oluşturmaktadır (40). Çalışmalarda insidans %12.1-57.3 arasında bildirilmiştir. *C. albicans* en sık etken olarak saptanırken ikinci sırada *C. glabrata* bulunur (41). Gebelik, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, kontrolsüz diyabet, steroid ve antibiyotik kullanımı, intrauterin cihaz, kondom ve spermisid kullanımı kolaylaştırıcı faktörler arasındadır (41). Beyaz peynirimsi vajinal akıntı, kaşıntı, yanma hissi, kızarıklık, dizüri, disparoni sık görülen semptomlardır (41, 42).

Kutanöz kandidiyazda kandidalar tek başına hastalık etkeni olabileceği gibi altta yatan psöriazis, atopik dermatit vb. diğer cilt hastalıklarını şiddetlendirebilir. Tüm vücut bölgelerini tutmakla beraber en sık görülen formlar intertrigo, kielit, bebek bezi dermatiti ve interdigital kandidiyazdır (43).

2.5.2 İnvazif Kandidiyaz

İnvaziv kandidiyaz teriminin iki yakın ama farklı klinik durumu tanımlar: kandidemi ve sistemik/yaygın kandidiyaz. Birincisi, kandida türlerinin kan dolaşımında saptanmasıdır. İmmunkompetan hastalarda kandidemiye sıklıkla klinik değişiklikler eşlik etmekle beraber nötropenik hastada, greft versus host hastalığında ya da immüsupresif hastalarda klinik bulgular daha silik olabilir ya da görülemeyebilir. Yaygın kandidiyaz, birbirine komşu olmayan, steril vücut alanlarında kültür ya da histopatolojik olarak kandida invazyonunun gösterilmesidir. Spesifik organ tutulumlarında kandidemi eşlik edebilir ya da etmeyebilir (3). Enfeksiyon

oküler kandidiyaz, karın içi abse, endokardit, menenjit, peritonit veya osteomyelit şeklinde gelişebilir.

Oküler kandidiyaz sıklıkla endoftalmit ve koryoretinit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Semptomlar sıklıkla bulanık görme, fotosensitivite, uçuşan noktalar görmedir. Muayenede hipopiyon, retinal hemoraji, atılmış pamuk manzarası, vasküler ayrışmalar görülebilir (44). Koryoretinitte maküler tutulum eşlik etmeyen hastalarda görme ile ilgili semptomlar olmayabilir. Endoftalmitte ise nekroz ve retinal ayrışmalar kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilir (45). Kandidemide hastalar oftalmolojik muayene ile değerlendirilmeli ve tutulum görülmesi halinde tedavi süresi en az 4-6 hafta olarak planlanmalıdır (1).

Kandida endokarditi, tüm endokardit olgularının %1-2'sini oluşturmakla birlikte %80'e varan mortalite nedeniyle önemli bir klinik formdur (46). Geçirilmiş cerrahi, intravasküler kateter, altta yatan kalp hastalığı, protez kapak, immünsüpresyon ve damariçi ilaç kullanımı tanımlanan risk faktörlerindendir (44).

Kandidalar hematogen ya da asendan yol ile üriner sistemde enfeksiyona yol açabilir. Sistit, amfizematöz pyelonefrit, renal abse, fungus topu gibi farklı klinikler ile seyreder. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, diyabetes mellitus (DM), üriner kateterizasyon, mesane disfonksiyonu üriner kandida enfeksiyonları açısından önemli risk faktörleridir (47). Kandidüri hastanede yatan hastalarda sık görülmekte olup kolonizasyon, kontaminasyon ve enfeksiyonu ayırt etmek güç olabilir. Kandidüri, kandideminin bir bulgusu olarak da saptanabilir. Tedavide birinci seçenek olarak flukonazol önerilir, düşük idrar konsantrasyonu nedeniyle ekinokandinler tedavide ilk basamakta kullanılmamaktadır (48).

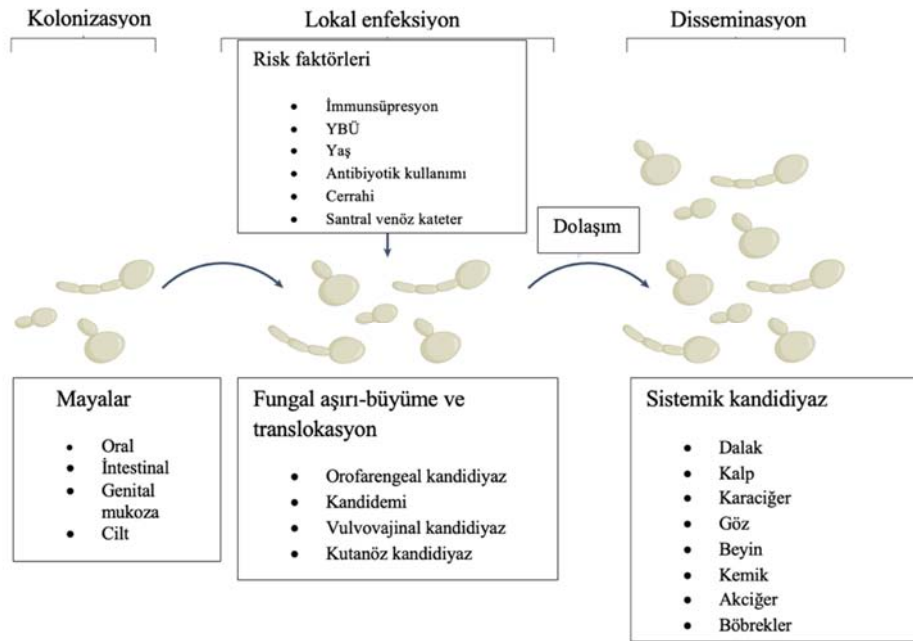
Kandida osteomyeliti haftalarca sürebilen lokalize ağrı, eritem, şişlik, ateş, hareket kısıtlılığı ile seyredebilir. Cerrahi işlemler, damariçi ilaç kullanımı, ortopedik protezler, travma ve açık yara risk faktörleri arasındadır. Sıklıkla vertebralar (olgularında yarısında), femur, kostalar, sternum ve humerus etkilenir. Olguların %80'inde birden fazla kemik tutulumu görülür (49). Bursit ve artrit diğer nadir görülen kemik-eklem tutulumlarındandır.

İntrabdominal kandidiyaz abse, peritonit, kolanjit, pankreatit gibi birçok şekilde görülmektedir (50). Tekrarlayan perforasyonlar, anastomoz kaçakları, batında dren varlığı ve geniş spektrum antibiyotik kullanımı önemli risk faktörleri arasındadır

(51). YBÜ'deki batın içi enfeksiyon olgularının yaklaşık %10-30'unu oluşturur ve %20-50 mortalite ile seyrederek (51). Kültür duyarlılığının düşük olması ve tanıyı geciktirmesinin sağ kalımda üzerinde olumsuz etkisi nedeniyle yüksek riskli hastalar ampirik tedaviden fayda görebilir (52).

Akut/Kronik dissemine kandidiyaz

Hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni düzelirken görülen nadir bir sendromdur. Antibiyoterapiye yanıt vermeyen tekrarlayan yüksek ateş en tipik klinik bulgudur (53). Ateş, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile seyrederek (1, 53). Kültürde her zaman üreme saptanamaması nedeniyle ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, PET-BT gibi görüntülemeler ve biyopsi patoloji sonuçlarında kandida invazyonunun gösterilmesi ile tanı koyulabilir (1, 54). Yaygın kandidiyaz patolojik incelemelerinde polimorfonükleer lenfositlerden oluşan mikroapseler ve mononükleer hücre infiltrasyonu tipiktir. Bu tür bulgular hematojen yayılmaya ikincil gelişir (15).



Şekil 3. Kandida enfeksiyonlarının gelişimi (55)

2.6 RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerine bakıldığında ırk, yaş, cinsiyet ve eşlik eden diğer tıbbi hastalıklar ve öyküye göre değişiklik göstermektedir. ABD’de yapılan süveyans çalışmasında siyahi ırkta kandidemi 2.3 kat daha fazla görülmüş olup risk olarak değerlendirilmiştir(26, 31, 44) .Erkek cinsiyette bildirilen insidansın daha yüksek olması nedeniyle erkek cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yaş açısından iki uç yaş grubu; yenidoğan dönemi ve 65 yaş üzeri hastalar en riskli popülasyonu göstermektedir (55).

Organ nakli, hematolojik ve onkolojik hastalıklar, steroid ve diğer ilaçlar sonucu immunsupresyon, cilt veya mukoza bariyerini bozan invazif işlemler ve durumlar, uzun süreli hastane ve yoğun bakım yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı önemli risk faktörlerini oluşturur (3, 31, 44, 55) . Mukoza bariyerinin bozulması yanık, santral venöz kateterizasyon, gastrointestinal perforasyon ya da kemoterapiye bağlı mukozit sonucu oluşabilir. Diğer risk oluşturan durumlar arasında DM, diyaliz, cerrahi operasyon, total parenteral nütristyon (TPN) kullanımı, pankreatit bulunmaktadır (3).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kandida türleri ile kolonizasyonun kandidemi açısından risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Leon ve ark. tarafında yatakbaşı “Kandida Skoru” geliştirilmiş total parenteral beslenme, cerrahi, multifokal kandida kolonizasyonu ve şiddetli sepsis açısından puan verilmiştir. 2.5 üzerinde olması antifungal tedaviden fayda görebilecek hastaları belirlemek için kullanılmıştır (56). Negatif prediktif değeri yüksek fakat pozitif prediktif değeri düşük bir skorlamadır.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan süveyans çalışmasında damariçi ilaç kullanımının toplum kökenli kandidemi için risk faktörleri arasında olduğu ve sıklıkla 19-44 yaş arasında görüldüğü raporlanmıştır (57). Özellikle gelişmiş ülkelerdeki damariçi ilaç kullanımında artış nedeniyle klinisyenler tarafından bu risk faktörü değerlendirmeler sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7 TANI

İnvaziv kandidiyaz için hiçbir klinik belirti veya semptom spesifik değildir. Bu nedenle, bilinen risk faktörlerini taşıyan, antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ve persistan ateşi olan hastalarda invaziv kandidiyazdan şüphelenilmelidir (3).

Kandaki mikroorganizma miktarının az ve aralıklı zamanlarda saptanabilir olması, standart besiyerlerinde mantarların yavaş üremesi nedeniyle tanı sıklıkla gecikebilmektedir. Özellikle kritik hastaların uygun şekilde yönetilebilmesi için erken tanı büyük önem taşımaktadır (14).

2.7.1 Kültür ve Mikroskopik İnceleme

Kandidemi tanısında altın standart kan kültüründe etkenin saptanmasıdır. Kültür aynı zamanda antifungal duyarlılık testlerinin çalışmasına da olanak verir. Otopsi ile kanıtlanmış invaziv kandidiyaz çalışmalarında, antemortem kan kültürlerinin duyarlılığı %21 ile %71 arasında değişmektedir (58). Kan kültüründe saptanabilmesi için 1 mL kanda yaklaşık 1 colony-forming unit (CFU)/mL *Candida spp.* gerekmektedir (59). Kültür için yeterli miktarda kan alınmaması kültür duyarlılığını azaltan etkenlerdendir. İdeal olarak 3 set kan kültürü (60 mL) alınması önerilir(60).

Kan kültürünün pozitiflik verme zamanı 2-3 gün ile 8 gün arasında değişmektedir. Türler gere göre çoğalma süresinde değişiklik görülmektedir. *C. glabrata* sıklıkla *C. albicans*'tan daha yavaş ürerken, *C. parapsilosis* olgularında daha hızlı üreme görülür (59).

2.7.2 Serum Biyobelirteçleri

(1,3)-B-D-Glukan (BDG)

Tüm mantar türleri için biyobelirteç olarak kabul edilmesi nedeniyle yüksekliği spesifik olarak kandidaya özgü değildir. Serum BDG testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %57 ila %97 ve %56 ila %93 arasında değişmektedir (58). Ardışık pozitif test sonuçları anlamlı olarak kabul edildiğinde ise duyarlılığın %100'den %75'e düştüğü ancak özgüllüğün %90'dan %96'ya yükseldiği raporlanmıştır(61).Bakteriyel enfeksiyonlar, diğer bazı fungal enfeksiyonlar, hemodiyaliz, glukan içeren materyal

maruziyeti, bazı antibiyotikler (piperasilin tazobaktam ve ampisilin klavunat gibi), albümin veya immünoglobulin gibi insan kan ürünleri replasmanı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (58, 62). Bu nedenle tanıda tek başına yeri kısıtlıdır. Yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle antifungal tedavi sonlandırılması kararında kullanılabilir (63).

MANNAN (Mn) VE ANTİ-MANNAN (A-mn)

Mannan, mantar hücre kuru ağırlığının %7'sini oluşturan önemli bir bileşendir ve enfeksiyon sırasında dolaşan temel kandida antijenlerinden biridir (64).

Hem Mn hem de A-Mn hassasiyeti kandida türleri için değişkenlik gösterir. *C. albicans* için en yüksek olup sıralamayı *C. glabrata* ve *C. tropicalis* takip eder(65).

Kan kültürü pozitifliği ile karşılaştırıldığında Mn ve A-Mn daha erken dönemde pozitif bulunması nedeniyle erken tanıda kullanılabileceği düşünülmektedir. Fakat çalışmalarda farklı sonuçlar görülsede yüksek özgüllüğe rağmen (Mn %93, A-Mn %83), düşük düzey duyarlılık (Mn %58, A-Mn %59) nedeniyle tek başına tanıda kullanılması önerilmemektedir (65). Kombine kullanımda daha yüksek duyarlılıklar bildirilmiştir.

C. Albicans Germ Tüp Antikoru (CAGTA)

C. albicans germ tüp antikoru, yalnızca kandida enfeksiyonunun invaziv aşamasında ifade edilen hpw1 antijenine karşı antimiselyum antikorlarını tespit eder(66). Geç dönemde pozitiflik verir. Bir çalışmada serum biyobelirteçleri kombinasyonlar şeklinde değerlendirildiğinde CAGTA ve BDG veya CAGTA ve mannan antijeni kombinasyonunun çok yüksek bir negatif prediktif değere (>%99) sahip olduğunu, tanıdan uzaklaşmak ya da erken dönemde antifungal tedaviyi sonlandırma politikaları için kullanılabileceği önerilmiştir (66).

2.7.3. Moleküler Yöntemler

Kan örneklerinden çalışılan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) en yüksek duyarlılığa (%90-95) ve özgüllüğe (%90-92) sahiptir (60).

T2Candida paneli, PZR temelli bir yöntem olup tam kandan elde edilen nükleik asit örneklerinin manyetik partiküllerle birleştirilir ve T2 manyetik rezonans

sekansında değerlendirilir(60). Klinikte görülen en sık 5 etkeni (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, ve *C. krusei*) ortalama 4.4 ± 1.0 saat içinde saptayabilir (67).

Aseptik yöntemlere uyularak örnek alınması önemlidir, kolonize kişilerde de PZR testi pozitif sonuçlanabilir.

Geçirilmiş enfeksiyon ve kolonizasyonu ayırt edememesi nedeniyle aşırı antifungal ilaç kullanımına neden olmamak adına moleküler yöntemlerin akılcı kullanımı gerekmektedir.

2.8 ANTİFUNGAL İLAÇLAR

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik antifungaller azoller, ekinokandinler, antimetabolitler (flusitozin), polienler olmak üzere 4 ana gruba ayrılmaktadır.

2.8.1 Azoller

En yaygın kullanılan antifungal ilaçlardır ve fungal sitokrom P450 enzimi olan lanesterol 14α -demetilazı inhibe ederek etki ederler. Bu enzimi inhibisyonu ile lanesterolün ergosterole dönüştürülmesini engelleyerek mantar hücresindeki membran sentezini bozar(68). Klinik kullanımda iki grup vardır: imidazoller (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol ve ekonazol) ve triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol, isavukanazol). Triazoller, memeli P450 enzimlerine kıyasla fungal enzimlere daha yüksek afinite gösterdikleri için imidazollere göre daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Pre-emptif tedavi ve profilaksiste sıklıkla tercih edilirler(69). Flukonazol en sık kullanılan sistemik antifungal ilaçlardandır. Sadece ketokonazolün sistemik formu mevcut olup imidazollerin kullanımı sıklıkla yüzeysel mantar enfeksiyonlarını tedavi etmekle sınırlıdır (68, 70). Genel olarak, azoller *Candida spp.* ve *C. neoformans* gibi mayalara karşı fungistatik aktivite sergiler; ancak itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavukanazol *Aspergillus spp.*'ye karşı fungisidal aktivite gösterir (16).

2.8.2 Ekinokandinler

Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin), 1,3- β -D-glukan sentazın nonkompetitif blokajı ile mantar duvarının sentezini inhibe eden semisentetik lipopeptidik antifungal ajanlardır (71, 72). Bu enzim inhibisyonu ile mantar hücre duvar yapısı bozulur ve hücre duvarı osmotik lizise karşı dayanıksız hale gelir. Her üç ajan da çoğu kandida türüne karşı konsantrasyona bağlı fungisidal aktivite gösterirler (73–75). *Aspergillus* spp. için fungostatiktirler (75)

Tüm ekinokandinler zayıf oral biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle sadece intravenöz yolla uygulanır. Böbrek yetmezliğinde doz revizyonuna gerek yoktur. Orta derecede karaciğer yetmezliğinde, kaspofungin doz revizyonu gerekir(72) . Azollerden farklı olarak ekinokandinler sitokrom P450 enzim yolağı ile metabolize edilmezler. Bu nedenle diğer ilaçlarla daha düşük etkileşim gösterirler. Aynı yoldan metabolize edilen ilaç kullanımı olan hastalar ya da çoklu ilaç kullanımı olan YBÜ hastalarında tercih edilebilirler (76).

Ekinokandinler, merkezi sinir sistemi, göz ve üriner sistem enfeksiyonları hariç, çoğu kandidemi ve invaziv kandidiyaz atağı için sıklıkla kullanılmaktadır. Nötropenik ve nötropenik olmayan kandidemi olgularında başlangıç tedavi seçeneğı olarak önerilir (1, 2).Yaygın olmasa da bazı *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* suşlarında ekinokandin direnci bildirilmiştir (72).

2.8.3 Antimetabolitler

Flusitozin, bir antimetabolit olarak işlev gören tek antifungal ajandır. Mantar hücresindeki deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve proteinlerin sentezine müdahale ederek antifungal aktivite uygulayan florlu bir pirimidin analogudur (16, 69). *C. krusei* hariç çoğu kandida türüne karşı geniş antifungal aktivite gösterir. Tedavi sırasında direnç gelişebilmesi nedeniyle diğer antifungal ajanlarla beraber kombinasyon tedavisi önerilir (1, 2, 69)

2.8.4 Polienler

Nistatin ve amfoterisin B (amB) (her ikisi de *Streptomyces* spp.'den izole edilir) gibi polienler ergosterole bağlanır ve mantar hücre zarının ana lipidik bileşenini

bozarak geçirgenlik artışına neden olurlarak sitozolik bileşenlerin sızmasına ve dolayısıyla mantar ölümüne yol açar (73).

Amfoterisin B'nin ilk kullanıma sürülen ve en fazla deneyim olan formu deoksikolat formudur (71). Daha sonra AmB'nin üç lipit formülasyonu geliştirilmiş ve insanlarda kullanım için onaylanmıştır: AmB koloidal dispersiyon, AmB lipit kompleks ve lipozomal AmB. Bu ajanlar AmB deoksikolat ile aynı aktivite spektrumuna sahiptir, ancak günlük dozaj rejimleri ve toksisite profilleri her ajan için farklıdır (1, 69).

AmB deoksikolat tedavisi ile ilişkili en yaygın ciddi yan etki nefrotoksisite olup hastaların yaklaşık %50'sinde akut böbrek hasarına ve çoğunda elektrolit kaybıyla seyreden tübüler asidoza neden olur(77). Diğer sık görülen yan etkiler ateş, titreme, miyalji, hipotansiyon ve bronkospazm gibi infüzyon ilişkili yan etkilerdir(68, 78) AmB'nin lipit formülasyonları AmB deoksikolattan daha pahalıdır ancak belirgin olarak daha az nefrotoksisiteye sahiptir (79). Transfüzyon ilişkili yan etkiler de daha az görülür.

C. glabrata, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. lusitaniae* diğer kandida türlerine kıyasla daha yüksek ihtimalle amfoterisin B direncine sahip olabilir ya da tedavi altında direnç geliştirebilir. Bu türlerin tedavi yönetiminde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (80).

2.9 TEDAVİ ve PROFİLAKSİ

Semptom olsun ya da olmasın kandidemi saptanan tüm hastalarda kaynak aranmalı ve antifungal tedavi başlanmalıdır (81).

Antifungal tedavinin seçimi, eşlik eden organ tutulumuna, ilaç klirensini etkileyen organlarda disfonksiyon olup olmamasına, ilacın oluşturabileceği toksisiteye, hastanın tedavi veya profilaksi için antifungal ajanlara maruziyet öyküsüne ve izolatin potansiyel duyarlılık profiline göre yapılmalıdır (13).

En hızlı şekilde antifungal tedaviye başlamak hastalığın tedavisindeki en kritik noktalardan biridir. ABD'deki bir merkezde, 157 hastada yapılan bir çalışmada antifungal tedaviye başlamada 48 saatten fazla bir gecikmenin %35 mortaliteye, 24-48 saatlik bir gecikmenin %33'lük, 12-24 saatlik bir gecikmenin %30, 12 saatten daha az bir gecikmenin %11'lik bir ölüm oranına neden olduğunu göstermiştir (82).

Antifungal direnç tedavi planını zorlaştıran ve dünya genelinde artan sorunlardan biridir. Birinci basamak antifungallere (ekinokandinler ve flukonazol gibi) dirençli olan *Candida spp.* suşları giderek artmaktadır ve bu durum sıklıkla tedavi ya da profilaksi amaçlı antifungal ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Çoklu ilaca dirençli *Candida spp.* terimi, iki antifungal ilaç sınıfına dirençli *Candida spp.* suşlarını belirtmek için kullanılırken, yoğun ilaca dirençli *Candida spp.* terimi, ≥ 3 antifungal ilaç sınıfına dirençli olan *Candida spp.* suşlarını belirtmek için kullanılabilir (3).

Mevcut antifungal ilaçlara dirençli kandida suşları hala oran olarak az olsa da geçmiş yıllara kıyasla sayılarında artış bildirilmektedir. Bu sebeple, lokal ve küresel çapta direnç profilinin izlenmesi çok önemlidir (21).

Kandideminin eradikasyonunun gösterilmesi için tedavi başlangıcından sonra her gün ya da gün aşırı kan kültürü alınması önerilir (1).

Organ tutulumunu araştırmak transözefageal ekokardiyografi, göz dibi incelemesi, trombüs için vasküler inceleme gibi yöntemleri içerir. Bir çalışmada kandidemili hastaların %8.3'ünde endokardit saptanmış ve bu hastaların büyük bir kısmının yapay kalp kapağı, persistan kandidemi gibi bilinen endokardit risk faktörlerine sahip olmadığı gözlenmiştir (81).

Mümkünse göz hastalıkları uzmanı tarafından tüm hastalara koroidal ya da vitreal tutulum açısından oküler değerlendirme yapılmalıdır. Nötropenik hastalarda bulgular silik olabileceği için nötropeni düzeldikten sonraki hafta içinde yeniden değerlendirilme yapılması önerilir (1).

Antifungal tedavinin yanı sıra, kandideminin yönetiminde başka hususlar da dikkate alınmalıdır. Damariçi kateterlerin veya diğer enfekte cihazların çıkarılarak kaynak kontrolünün sağlanması daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir(13). Kateterin çıkarılamadığı durumlarda lipozomal AmB ya da ekinokandinler tedavide düşünülmelidir (81). Kaynak batın ise etkin debridman ya da drenaj mikroorganizma yükünün azaltılması ve tedavi süresini kısaltabilmek adına tedavideki kilit noktalardan biridir.

Azol duyarlı *Candida spp.* ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda 5 günlük ekinokandin tedavisi sonrası, klinik stabilse ve kan kültürü negatifleştiyse oral flukonazol ya da vorikonazol tedavilerine geçildiğinde ya da ekinokandinle tedaviye devam edildiğinde 30 günlük sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamış (3) . Buna

dayanarak ekinokandin ile tedaviye başlanan hastalarda IDSA 5-7gün, ESCMID 10 gün tedavi sonrası antifungal duyarlılık gösterildiyse ve klinik yanıt alındıysa flukonazole geçilebileceğini önerir(1, 81). *C. krusei*'n flukonazole doğal dirençli olması nedeniyle oral tedavi seçenekleri arasında vorikonazol düşünülebilir.

Kemik eklem tutulumu, hepatosplenik kandidiyaz gibi organ tutulumu ile seyreden invaziv kandidiyaz olgularında net tedavi süresi söylemek güçtür. Klinik ve radyolojik yanıt temel alınarak tedavi planlanır ve tedavi süresi 6-12 ay arasında değişebilir. Enfekte yabancı materyallerin eşlik ettiği ve çıkarılamadığı/ değiştirelemediği protez enfeksiyonu, yapay kapak ya da kardiyak implante cihaz gibi durumlarda çok daha uzun, hatta ömür boyu süren supresyon tedavileri gerekebilir (1).

Nötropenik olmayan invaziv kandidiyaz için risk faktörleri taşıyan hastalarda açıklanamayan yüksek ateş tespit edilmesi halinde hastanın biyobelirteçler, diğer kültür sonuçları, kolonizasyon öyküsü ile değerlendirilmesi ve septik şok gelişmesi halinde ivedilikle antifungal tedavi başlanması önerilir. Ampirik tedavi altında 4-5 gün içinde klinik yanıt alınmadıysa kültür sonuçları desteklemiyorsa ya da negatif prediktif değeri yüksek bir test sonucu mevcutsa ampirik başlanan tedavinin sonlandırılması düşünülebilir (1).

Yakın zamanda geçirilen batin cerrahisi ve tekrarlayan anastomoz kaçağı ve perforasyon öyküsü olan hastaların flukonazol ile profilaksi açısından değerlendirilmesi önerilir (81).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Hastanemiz dahili, cerrahi klinikleri ve yoğun bakım ünitesinde 1 Ocak 2018 – 01 Ocak 2023 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen ve kan kültüründe *Candida spp.* üremesi olduğu raporlanan toplam 175 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz bilgi işlem sisteminde kayıtlı bilgileri olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Verisine ulaşılamayan hastalar istatistiksel analizde değerlendirme dışı bırakıldı. Etik onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (HNEAH-KAEK 2024/KK/91).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Hastanemiz dahili, cerrahi yataklı servisleri ve yoğun bakım ünitesinden birinde yatarak takip edilmek
- Hastadan periferik venden ve/veya santral venöz kateterden alınan en az bir kan kültüründe *Candida spp.* saptanması

Hariç tutulma kriterleri:

- 18 yaş altındaki olgular
- Hasta dosyası ve bilgilerine erişilememesi

3.3. KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için olgu formu hazırlanarak hastane elektronik sistem kayıtlarından ulaşılan hastalara ait bilgiler bu formlara kaydedildi. Ulaşılamayan hasta bilgileri ise boş bırakıldı.

Hastaların yatış tarihleri, cinsiyetleri, yaşları, yatış nedeni, eşlik eden diğer hastalıkları (DM, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı, hematolojik ve solid organ malignitesi, metastaz durumu, 3 ay içindeki kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, organ nakli, nörolojik hastalıklar, immünsüpresif tedavi alma durumu, HIV/AIDS veya immünsüpresyona yol açan hastalıklar), travma öyküsü kaydedildi. Risk faktörleri olarak nötropeni, son iki hafta içerisinde 72 saatten uzun süren mekanik ventilasyon, üriner kateter kullanım ve santral venöz kateterizasyon, total parenteral beslenme durumu; trakeostomi ve PEG varlığı, 3 ay içindeki acil veya elektif; abdominal ve abdominal olmayan cerrahi girişim öyküsü, abdominal cerrahi sayısı, ileus, nekrotizan pankreatit, gastrointestinal kanama, kan ürünü replasmanı, 3 ay içerisindeki yoğun bakım yatışı öyküsü, antibiyotik ve antifungal kullanım geçmişleri not edildi.

Kültürde üreyen etkenlerin tanımlaması ve antibiyogramları tam otomatize sistemler (VITEK2 Compact, bioMérieux- Fransa ve VITEK MS, bioMérieux, Fransa) kullanılarak yapıldı, antifungal duyarlılık testleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory and Standards Institute, CLSI) önerileri doğrultusunda yorumlandı.

Kandidemi saptanan kan kültürü öncesi 14 gündeki bakteriyemi geçirilmiş bakteriyemi; 72 saat öncesi ve sonrası saptanan bakteriyemi eş zamanlı bakteriyemi olarak değerlendirildi. Bakteriyemi etkenleri incelendi. Kandidemi anında aldıkları antibiyotik tedavileri kaydedildi. Yatış süresince kan dışı mikrobiyolojik örneklerdeki *Candida spp.* üremeleri, üreyen etken ve üredikleri materyal not edildi.

Kandidemi saptanan yatış günü, toplam servis ve YBÜ yatış süresi, eşlik eden hipotansiyon, üreme saptanan klinik, kandidemiye neden olan kandida türü not edildi. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* olarak iki gruba ayrılarak risk faktörleri açısından kıyaslandı. Etkenin flukonazol duyarlılığı, kandidemi anında santral venöz kateter varlığı, eş zamanlı kateter kanı veya kateter ucu kültürü varlığı, 3 gün içerisinde kateterin çekilme durumu, antifungal tedaviye başlanma zamanı, başlanan tedavi ve varsa tedavi değişikliği, kontrol kan kültürleri, kontrolde üreme olmayan steril kan kültürünün saptanması ve saptandığı gün not edildi. Etkin antifungal tedavinin 7. gününde kandideminin devam etmesi persistan kandidemi olarak değerlendirildi.

Hastaların takibinde kardiyak ve oküler muayene bulguları not edildi.

Kandidemi saptanan gün istenen laboratuvar bulguları (lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, hemoglobin, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, albümin, C-reaktif protein/CRP, prokalsitonin, laktat, ALT, AST, kreatinin) ve akut böbrek yetmezlik durumu kaydedildi.

Hastaların takip sonlanımı tedavi başlanamadan ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalan hastalar olarak ayrıldı. Bu üç grup yaş, cinsiyet, risk faktörleri, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları açısından çok yönlü analiz edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiiliği testi ile yapıldı. Veriler normal dağılıma uygun çıkmadığı durumlarda Mann Whitney U Testi, normal dağılıma uygun çıktığı durumda ise Bağımsız örneklem t testleri kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki farkın değerlendirilmesi Ki-kare Testi ile yapıldı. Risk faktörlerinin belirlenmesinde çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 1 Ocak 2018 ve 1 Ocak 2023 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavi edilen, en az bir şişe kan kültüründe *Candida spp.* üremesi olan, 18 yaş ve üzeri 175 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu hastaların 88'i kadın (%50.3), 87'si ise erkek (%49.7) idi. Hastaların yaş ortalaması 67.9±16.1'di. Hastaların en sık bulunduğu yaş aralığı 82 hasta (%46.8) ile 60-79 yaş olup yaş gruplarına göre dağılım Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta sayısının yıllara göre dağılımı Şekil 4'te gösterilmiş olup en çok hasta sayısı 2019 yılında kaydedilmiştir.

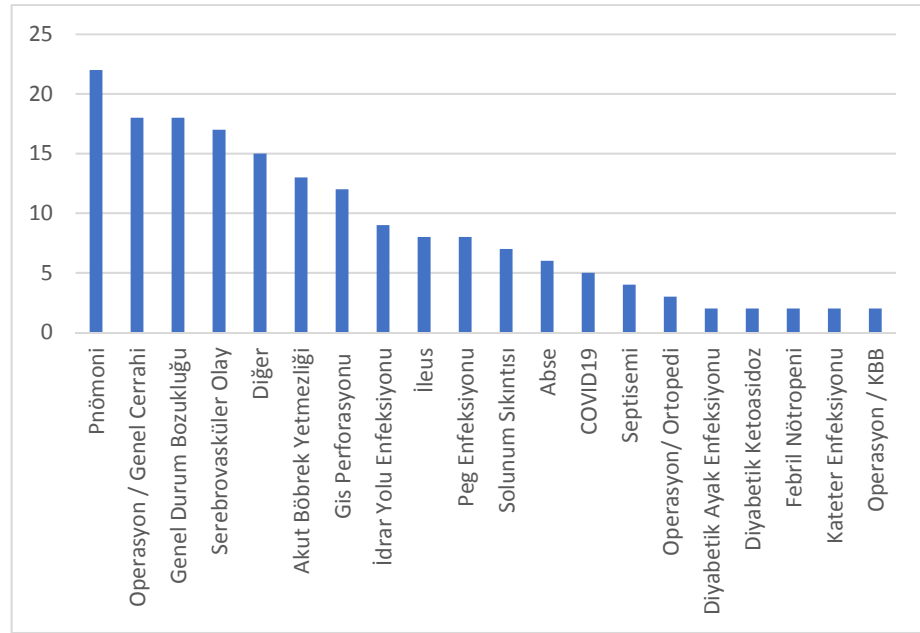
Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Cinsiyet	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kadın	88	50.3
Erkek	87	49.7
	Medyan (Min-Max)	Ort±SS
Yaş (Yıl)	70 (20-96)	67.9±16.1
Yaş aralığı	n	Yüzde (%)
20-39 Yaş	10	5.7
40-59 Yaş	37	21.1
60-79 Yaş	82	46.8
80-99 Yaş	46	26.3



Şekil 4. Hasta sayısının yıllara göre dağılımı

Hastaların hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde; en sık nedenler arasında 22 hasta (%12.6) pnömoni, 18 hasta (%10.3) genel cerrahi operasyonları, 18 hasta (%10.3) genel durum bozukluğu, 17 hasta (%9.7) SVO ve 13 hasta (%7.4) ise akut böbrek yetmezliği nedeni ile yatırılmıştı. Diğer yatış nedenleri ayrıntılı olarak Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Hastaların yatış nedenleri

Çalışmada hastaların kandidemi tanısı aldığı anda yattığı kliniklere ve yatış sürelerine ilişkin veriler incelendiğinde; 73 hastanın (%41.7) yoğun bakım ünitesinde, 37 hastanın (%21.1) dahiliye ve 27'sinin (%15.4) genel cerrahi servislerinde yattığı görüldü. Diğer kliniklerdeki hasta sayıları daha düşük olup 20'si (%11.4) palyatif bakım servisinde, 7'si (%4) enfeksiyon hastalıkları servisinde ve 11'i (%6.3) diğer servislerde yatmaktaydı. Hastaların kandidemi öncesi yatış süresi minimum 1 gün, maksimum 153 gün, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ise minimum 0 gün, maksimum 63 gün olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Yatış klinik ve sürelerinin dağılımı

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Yattığı klinik		
Yoğun Bakım Ünitesi	73	41.7
Dahiliye	37	21.1
Genel Cerrahi	27	15.4
Palyatif Bakım	20	11.4
Enfeksiyon Hastalıkları	7	4.0
Nöroloji	3	1.7
Nefroloji	2	1.1
Ortopedi	2	1.1
Kulak Burun Boğaz	1	0.6
Beyin ve Sinir Cerrahisi	1	0.6
Üroloji	1	0.6
Dermatoloji	1	0.6
	Medyan (Min-Max)	
Yatış süresi (Gün)	20 (1-153)	
YBÜ yatış süresi (Gün)	5 (0-63)	

Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde 164 hastanın (%93.7) en az bir ek hastalığı, 114'ünün (%65.1) ise 3 ve daha fazla ek hastalığı mevcuttu. Hastaların 93'ünün (%53.1) hipertansiyon, 66'sının (%37.7) nörolojik hastalık, 64'ünün (%36.6) DM tanısı mevcuttu. Diğer önemli sağlık durumları arasında 61 hastada (%34.8) malignite, 53 (%30.3) hasta metastatik malignite, 47 hastada (%26.9) koroner arter hastalığı bulundu. Hastaların sadece 4'ünde (%2.3) karaciğer hastalığı ve 1'inde (%0.6) hematolojik malignite vardı. (Tablo 3).

Tablo 3. Kandidemili hastalarda eşlik eden (komorbid) hastalıklar

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	93	53.1
Nörolojik hastalık	66	37.7
Diabetes mellitus	64	36.6
Malignite	61	34.8
GİS malignitesi	45	25.7
GİS dışı malignite	15	8.6
Hematolojik malignite	1	0.6
Metastaz varlığı	53	30.3
Koroner arter hastalığı	47	26.9
Kalp yetmezliği	34	19.4
KBY	28	16
KOAH	26	14.9
Karaciğer hastalığı	4	2.3
Solid Organ Nakli	1	0.6

Çalışmaya alınan 175 hastanın 107'sinde (%61.1) kandidemi etkeni non-albicans Candida (NAC) olarak saptanmış olup sadece 68'inde (%38.9) etken *C. albicans*'tır. *C. albicans* en sık görülen tür olup, bunu 47 hasta ile (%26.9) *C. parapsilosis*, 24 hasta ile (%13.7) *C. tropicalis*, ve 20 hasta ile (%11.4) *C. glabrata* izlemektedir. 2 hastada eş zamanlı *C. albicans* ve *C. glabrata* üremesi saptanmıştır. İzole edilen kandidaların tür dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kan kültüründen izole edilen kandidaların tür dağılımı

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<i>C. albicans</i>	68	38.9
<i>C. albicans</i> dışı türler	107	61.1
<i>C. parapsilosis</i>	47	26.9
<i>C. tropicalis</i>	24	13.7
<i>C. glabrata</i>	20	11.4
<i>C. kefyr</i>	6	3.4
<i>C. krusei</i>	5	2.9
<i>C. lusitaniae</i>	2	1.1
<i>C. dublinensis</i>	1	0.6

Hastaların kandidemi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla, kemoterapi/radyoterapi öyküsü, son 3 ay içindeki operasyon öyküsü, mekanik ventilasyon varlığı, üriner kateter, santral venöz kateterizasyon öyküsü, TPN kullanımı, antibiyotik ve antifungal ilaç kullanma durumu, immunsupresif ajan kullanımı değerlendirildi. Risk faktörlerinin dağılımı Tablo 5’te sunulmuştur. Hastaların 163’ünde (%93.1) üriner kateter, 132’sinde (%75.4) santral venöz kateterizasyon öyküsü bulunmaktaydı. Antibiyotik ve TPN kullanımı sırasıyla 159 (%90.9) ve 102 (%58.3) hasta olmak üzere yüksek sayılara sahipti. Mekanik ventilatör kullanımının da 103 (%58.9) hasta ile yüksek oranlarda olduğu görüldü. Hastaların 129’una (%73.7) kan ürünü replasmanı yapıldığı görüldü. Son üç ay içinde kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi alan hastaların sayısı sırasıyla 14 (%8) ve 5 (%2.9) olarak belirlendi.

Tablo 5. Hastaların risk faktörlerinin dağılımı

Risk Faktörleri	Var	Yok
	n (%)	n (%)
Üriner kateter	163 (93.1)	12 (6.9)
Antibiyotik kullanımı	159 (90.9)	16 (9.1)
Santral venöz kateter	132 (75.4)	43 (24.6)
Kan ürünü replasmanı	129 (73.7)	46 (26.3)
Yoğun bakım ünitesi yatışı	127 (72.6)	48 (27.4)
Mekanik ventilatör	103 (58.9)	72 (41.1)
TPN	102 (58.3)	73 (41.7)
3 ay içinde operasyon geçirme öyküsü	86 (49.1)	89 (50.9)
Trakeostomi	22 (12.6)	153 (87.4)
PEG	22 (12.6)	153 (87.4)
İmmüsupresif tedavi	19 (10.9)	156 (89.1)
İleus	16 (9.1)	159 (90.9)
GİS kanama	15 (8.6)	160 (91.4)
Kemoterapi	14 (8.0)	161(92.0)
Travma	12 (6.9)	163 (93.1)
Steroid kullanımı	8 (4.6)	167 (95.4)
Antifungal kullanımı	7 (4.0)	168 (96.0)
Radyoterapi	5 (2.9)	170 (97.1)
Nötropeni	5 (2.9)	170 (97.1)
Nekrotizan pankreatit	2 (1.1)	173 (98.9)

Hastaların 86'sının (%49.1) son 3 ay içerisinde geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan 71'sinin (%82.4) son bir ay içinde cerrahi operasyon geçirdiği, 57'sinin (%66.3) operasyonunun acil cerrahi müdahale gerektirdiği ve 61'inin (%70.9) intraabdominal cerrahi işlem geçirdiği görülmüştür (Tablo 6).

İntraabdominal cerrahi geçiren hastaların 19'unun (%31.1) birden fazla operasyon geçirdiği saptanmış olup bu hastalarda operasyon sayısı 2-7 arasında değişmekteydi.

Tablo 6. Geçirilmiş cerrahi özellikleri

Cerrahi zamanı	n (86)	%
7 gün	25	29
7 -30 gün	46	53.4
30-90 gün	15	17.4
Elektif/Acil cerrahi		
Elektif	29	33.7
Acil	57	66.3
Abdominal cerrahi	61	70.9

Hastaların 40'ında (%22.9) kandidemi ile eş zamanlı bakteriyemi saptandı. 36 hastanın (%20.6) ise eş zamanlı değil son 14 gün içerisinde bakteriyemisinin olduğu görüldü. Bu hastaların 36'sında (%47.3) Gram negatif, 34'ünde (%44.7) Gram pozitif, 6'sında Gram pozitif ve negatif bakteri üremesi birlikte görülmüştür. Tüm bakteriyemi etkenleri incelendiğinde en sık saptanan etkenler 12 hastada (%15.8) *Enterococcus faecium*, 10 hastada (%13.1) *Enterococcus faecalis*, 9 hastada (%11.8) *Klebsiella pneumoniae* 'dır. Hastaların bakteriyemiye ilişkin verileri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Kandidemili hastalardaki eş zamanlı ve geçirilmiş bakteriyemi özellikleri (n=76)

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Eş zamanlı bakteriyemi	40	52.6
Geçmiş bakteriyemi öyküsü	36	47.3
Gram (+) etkenler	34	44.7
<i>Enterococcus faecium</i>	12	15.8
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	13.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	7.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	6.6
Gram (-) etkenler	36	47.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	11.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	7.9
<i>Escherichia coli</i>	5	6.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	5.2
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	3	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1.3
<i>Serratia marcescens</i>	1	1.3
Mikst bakteriyemi	6	7.9

Çalışmada bakteriyemisi olan ve olmayan hastaların bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldı ve Tablo 7’de sunuldu. Bakteriyemisi olan ve olmayan hastalarda lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Bakteriyemi eşlik eden olgularda lökosit, CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	BAKTERİYEMİ		p
	YOK	VAR	
Tetkik	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Median)	
Lökosit (/µL)	12902.4±8299 (11160)	16905.15±17040 (11195)	0.158
CRP (mg/L)	171.25±218.65 (144)	133.97±86.311 (109)	0.314
Prokalsitonin (µg/L)	50.20±34.49 (47)	28.25±12.58 (23)	0.27

Çalışmadaki hastalarımızın %97.7'si tanı anında herhangi bir antibiyotik tedavisi almaktaydı. Bu hastalardan 74'ü (%42.3) bir antibiyotik, 78'i (%44.6) iki antibiyotik, 19 hasta (%10.9) ise üçlü antibiyotik tedavisi almaktaydı. Kullanılan antibiyotikler değerlendirildiğinde en sık kullanılan ilk dört antibiyotik; 32 hastada piperasilin tazobaktam (%18.3) monoterapisi, 30 hastada (%17.1) meropenem + teikoplanin kombinasyonu, 21 hastada (12.1) meropenem monoterapisi, 15 hastada (%8.6) ise piperasilin tazobaktam + teikoplanin kombinasyonu idi.

Tedavi içerikleri değerlendirildiğinde hastaların %50.8'nin tek başına veya başka antibiyotiklerle birlikte meropenem tedavisi aldığı, %48.5 hastanın MRSA etkin tedavi aldığı görülmüştür. Kandidemi öncesi 72 saat içerisinde hastaların 36'sında (%20.6) daha geniş spektrumlu tedaviye geçildiği saptanmıştır.

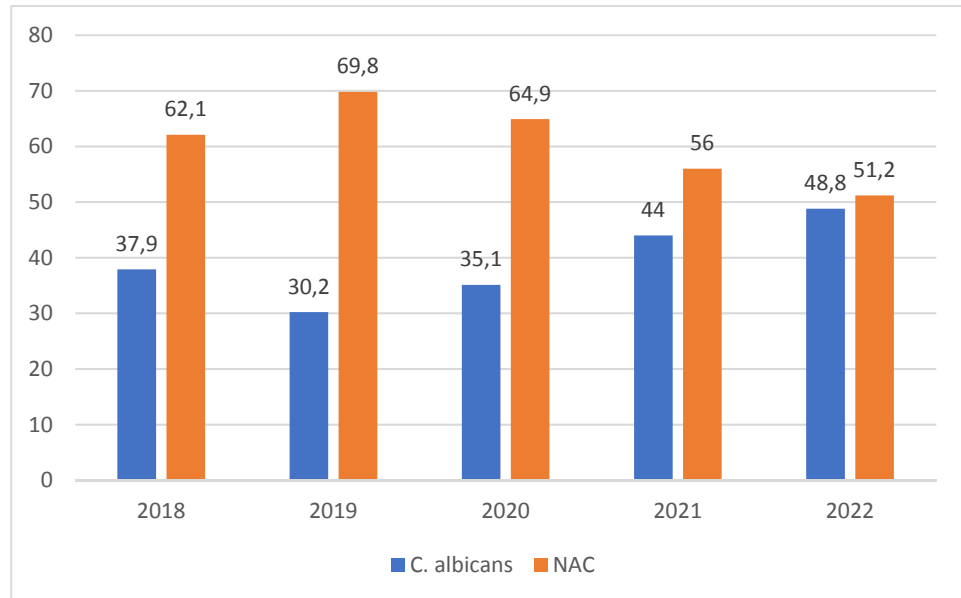
Çalışmaya dahil edilen hastaların 59'unda (%33.7) kan dışı başka örneklerden yapılan kültürlerinde de *Candida spp.* üremesi saptanmıştır. Bu örneklerden 44'ünde (%74.5) kan kültüründeki ile aynı türden *Candida spp.* üremesi olmuştu. Kültürde üreme saptanan bu örneklerin dağılımı incelendiğinde; 42'sinde (%71.1) idrar, 6'sında (%10.2) trakeal aspirat veya balgam, 5'inde (%8.5) abse veya yara kültürü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 4 hastada (%6.8) hem trakeal aspirat veya balgam kültürü hem

de idrar kültüründe üreme saptanırken, 2 hastada (%3.4) abse veya yara kültürü ve idrar kültüründe üreme saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Kan dışı kültürlerde üreme özelliklerinin dağılımı

	n	%
Kan dışı kültürlerde <i>Candida spp.</i> üremesi	59	100
Kan kültürü ile aynı türde etken	44	74.5
Üreme saptanan kültür		
İdrar kültürü	42	71.1
Trakeal aspirat veya balgam kültürü	6	10.2
Abse veya yara kültürü	5	8.5
Trakeal aspirat veya balgam kültürü+ idrar kültürü	4	6.8
Abse veya yara kültürü + idrar kültürü	2	3.4

Çalışmada *Candida albicans* ve NAC türlerinin yıllara göre dağılımı da incelenmiştir. *Candida albicans* oranı tüm yıllar içerisinde %30.2-48.8 arasında değişmekte olup, Şekil 6’da detaylı olarak gösterilmiştir.



Şekil 6. Yıllara göre *C. albicans* ve NAC olgularının dağılımı (%)

C. albicans grubunda kadın hasta sayısı 35 (%51.5) erkek hasta sayısı 33 (%48.5), NAC grubunda bu sayılar sırasıyla 53 (%49.5) ve 54 (%50.5) olarak bulunmuştur. *C. albicans* olgularının 28'i (%41.2) Yoğun bakım ünitesinde yatarken, *C. albicans* dışı olguların 45'inin (%42.1) yoğun bakımda yattığı belirlenmiştir. Yıllara ve hastanın yattığı kliniğe göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

C. albicans ve NAC olgularında risk faktörlerinin dağılımı incelendiğinde immünyüpresif tedavi, kemoterapi, radyoterapi, travma, nötropeni, steroid kullanımı, mekanik ventilatör kullanımı, trakeostomi varlığı, santral kateter varlığı, üriner kateter varlığı, PEG, TPN, ileus, nekrotizan pankreatit ve kan ürünü replasmanı, antibiyotik ve antifungal kullanımı, 3 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İki grubun risk faktörlerine göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. *C. albicans* ve NAC olgularında hasta özellikleri dağılımı

	<i>C. albicans</i>	NAC	p
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	35(51.5)	53(49.5)	0.803
Erkek	33(48.5)	54(50.5)	
Yaş (Yıl±SS)	70.3±15.0	66.3±16.67	0.105
Yaş (Med,Min-Max)	73.5(22-96)	68(19-95)	
Yatış süresi (Gün)	26.4±26.4	24.5±19.5	0.907
Yatış süresi (Med,Min-Max)	19.5(1-153)	20(1-88)	
YBÜ yatış süresi (Gün±SS)	9.8±113.6	10.6±12.97	0.587
YBÜ yatış süresi (Med,Min-Max)	3.5(0.63)	5(0-59)	
Yattığı Klinik			
Dahiliye	14(20.6)	23(21.5)	0.905
Genel Cerrahi	11(16.2)	16(15.0)	
Yoğun Bakım Ünitesi	28(41.2)	45(42.1)	

Enfeksiyon Hastalıkları	2(2.9)	5(4.7)	
Palyatif Bakım	8(11.8)	12(11.2)	
İmmüsupresif tedavi	8(11.8)	11(10.3)	0.953
Kemoterapi	5(7.4)	9(8.4)	1.000
Radyoterapi	2(2.9)	3(2.8)	0.958
Travma	5(7.4)	7(6.5)	0.836
Nötropeni	3(4.4)	2(1.9)	0.378
Steroid kullanımı	5(7.4)	3(2.8)	0.264
Mekanik ventilatör	37(54.4)	66(61.7)	0.341
Trakeostomi	6(8.8)	16(15.0)	0.338
Santral venöz kateter	51(75.0)	81(75.7)	1.000
Üriner kateter	64(64.1)	99(92.5)	0.768
PEG	8(11.8)	14(13.1)	0.982
TPN	41(60.3)	61(57.0)	0.668
İleus	5(7.4)	11(10.3)	0.700
Nekrotizan pankreatit	1(1.5)	1(0.9)	0.745
Kan ürünü replasmanı	49(72.1)	80(74.8)	0.826
Antibiyotik kullanımı	61(89.7)	98(91.6)	0.879
Antifungal kullanımı	2(2.9)	5(4.7)	0.707
Yoğun bakım yatışı	48(49.3)	79(77.7)	0.768
Cerrahi öyküsü	32 (47.1)	54(50.5)	0.828
7 Gün	11(16.2)	14(13.1)	
7 gün- 1 ay	16(23.5)	30(28.0)	
1-3 ay	5(7.4)	10(9.3)	
Abdominal cerrahi	27(39.7)	34(31.8)	0.130

Çalışmada kandidemi etkenlerinin antifungal duyarlılıkları flukonazol temel alınarak değerlendirilmiştir. *C. albicans* için 67 hastada (%98.5) flukonazol duyarlılığı bulunurken, 1 hastada (%1.4) flukonazol dirençli olarak bulunmuştur. *C. glabrata* türünde ise olguların tamamı (n=20) doza bağımlı duyarlılık göstermiştir. *C. parapsilosis*'te 5 hastada (%10.6) flukonazol direnci saptanmıştır. *C. tropicalis* türünde hastaların 23'ünde (%95.8) duyarlı 1'i (%4.2) doza bağımlı duyarlı olup

flukonazol dirençli olguya rastlanmamıştır. *C. krusei* flukonazol doğal dirençli olması nedeniyle 5 olguda da flukonazol direnci gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Kandidemi etkenlerinin flukonazol duyarlılığı

	Duyarlı		DDD		Dirençli		Diğer	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	67	98.5	-	-	1	1.4	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	38	80.8	4	8.5	5	10.6	-	-
<i>C. tropicalis</i>	23	95.8	1	4.2	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	-	-	20	100	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	-	-	-	-	5	100	-	-
<i>C. kefyr</i>	3	50	-	-	-	-	3	50
<i>C. lusitaniae</i>	1	50	-	-	-	-	1	50
<i>C. dublinensis</i>	-	-	-	-	-	-	1	100

DDD: Doza bağımlı duyarlı

Hastaların antifungal tedavi süreçleri incelendiğinde; 12'sine (%6.9) ampirik tedavi başlanmış ve 138'ine (%78.9) kan kültüründe üreme bildirilmesi sonrası etkene yönelik tedavi başlanmıştır. Hastaların 25'inin (%14.3) herhangi bir antifungal tedavi almadığı saptanmıştır. Bu hastalar incelendiğinde 19'unun kan kültüründe üreme bildirilmeden önce ölmesi, diğer 6 hastanın ise taburculuk, tedaviden vazgeçme gibi nedenlerle tedavi alamadığı görülmüştür. Bu altı hastanın sadece ikisi hastanemize başka nedenlerle tekrar başvurmuş olup bir komplikasyon saptanmamıştır.

Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlar flukonazol (73 hasta, %41.7) ve anidulafungin (71 hasta, %40.6) olmuştur. Kültür sonrası tedaviye başlama zamanı değerlendirildiğinde, hastaların 55'ine (%31.4) tedaviye 3. günde başlamış olup, tedavi başlama zamanı ortalama 3.6 ± 2.1 gün olarak belirlenmiştir. Hastaların 71'ine (%40.5) üreme bildirilme sonrası ilk 72 saat içinde, 67'sinde (%38.3) ise 72 saatten sonra tedaviye başlanmıştır. Tedavi değişikliği açısından, hastaların 117'sinin (%66.9) tedavisinde bir değişiklik yapılmamış, 20'sinde (%11.4) anidulafungin veya kaspofungine, 10'unda (%5.7) flukonazole, 3 hastada amfoterisin B'ye (%1.7) geçiş yapıldığı belirlenmiştir. Tedavi süresi değerlendirildiğinde, hastaların antifungal tedavi

süresi minimum 0, maksimum 180 gün olarak saptanmış ve ortalama tedavi süresi 13.6 ± 15.9 gün olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların aldıkları antifungal tedaviye ilişkin verilerin dağılımı

	n	%
Tedavi yok	25	14.3
Ampirik tedavi	12	6.9
Etkene yönelik tedavi	138	78.9
Başlanan antifungal ajan		
Flukonazol	73	41.7
Anidulafungin	71	40.6
Kaspofungin	5	2.9
Amfoterisin B	1	0.6
Kültür alımı ve tedavi arası süre		
İlk 72 Saat	86	49.1
3-5 gün	44	25.1
5-7 Gün	14	8
8-14 Gün	6	3.4
Tedavi Değişimi		
Değişim yok	117	66.9
Flukonazole geçiş	10	5.7
Ekinokandine geçiş	20	11.4
Amfoterisin B'ye geçiş	3	1.7
	Medyan (Min-Max)	Ort±SS
Kültür alma ve tedaviye başlama arası süre (gün)	3 (0-14)	3.6 ± 2.1
Tedavi Süresi (gün)	14 (0-180)	13.6 ± 15.9

Çalışmaya dahil edilen hastaların 127'sinin (%72.4) kandidemi esnasında santral venöz kateterinin olduğu saptanmıştır. Kateteri olan hastaların 78'inden (%61.4) kateterden kültür örneği gönderilmiş olup 50'sinde (%39.4) kan kültürü ile eş zamanlı kateter kanı kültürü, 28'inde (%22) ise kateter ucu kültürü gönderildiği görülmüştür. Gönderilen 78 kateter kültür örneklerinden 52 hastada (%66.6) üreme

saptanmıştır. Kateteri olan hastaların 61'inin (%48) tedavi öncesi veya sonrasındaki 3 gün içinde kateteri çıkarılmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların kateterle ilgili verileri

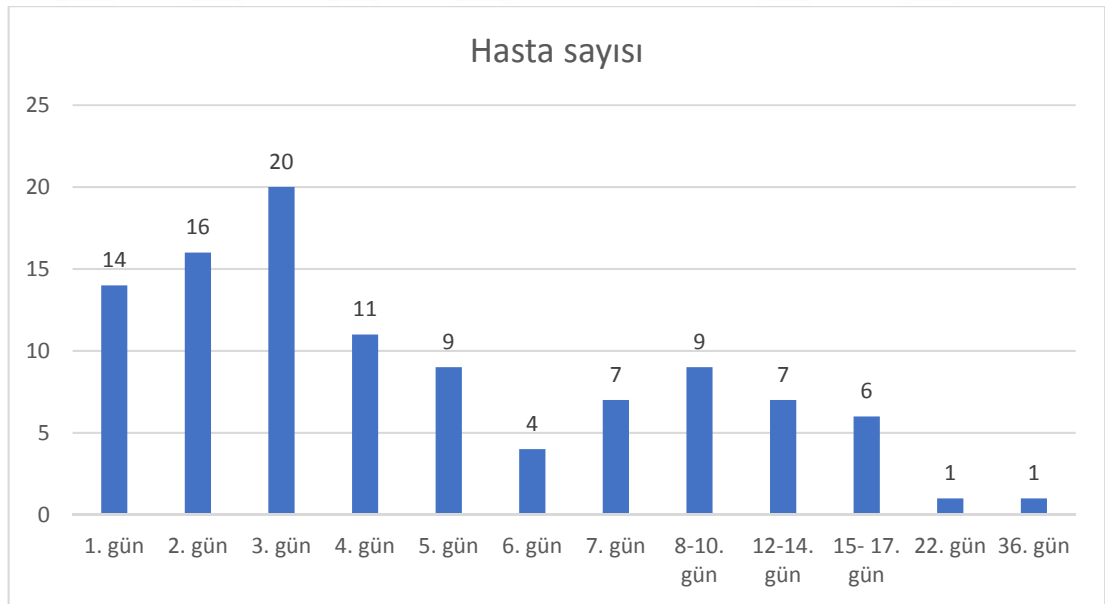
	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kültür alındığı gün SVK varlığı	127	72.4
Kateter kanı / ucu kültürü		
Kateter kanı kültürü	50	39.4
Kateter ucu kültürü	28	22
Kateter kültüründe kandida üremesi	52	66.6
Kateter çıkarılması	61	48

Kandidemili hastaların 132'sinden (%75.4) kontrol kan kültürleri gönderilmiş olup bu hastaların 112'sinde (%84.8) kan kültürü negatifleşmesi sağlanmıştır. Kan kültürlerinin negatifleşme zamanı incelendiğinde, 14 hastada (%8) antifungal tedavi sonrası 1. günde, 16 hastada (%9.1) 2. günde ve 20 hastada (%11.4) 3. günde kan kültürü negatifliği sağlanmıştır (Tablo 14). Etkin antifungal tedavinin yedinci günü ve sonrası alınan kontrol kan kültürü pozitifliği persistan kandidemi olarak değerlendirilmiş ve hastaların 30'unda (%17.1) persistan kandidemi saptanmıştır. Kan kültürü negatifleşme zamanı medyan 3 gün (min:0- max:36 gün), ortalama 5.3 ± 5.4 gün olarak bulunmuştur. Kontrol kan kültürünün negatifleşme zamanının günlere göre dağılımı Şekil 7'de verilmiştir.

Persistan kandidemi olguları irdelendiğinde; hastaların 10'u (%33.3) YBÜ'de yatmaktaydı. Bu hastaların 15'inde (%50) etken *C. parapsilosis*, 8'inde (%26.7) *C. albicans* 'tı. *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. lusitaniae* 2'ser hastada (%6.67); *C. krusei* ise 1 (%3.33) hastada etken idi. Hastaların 22'sinde (%73.3) kandidemi günü SVK bulunmaktaydı. Yalnızca 10 hastada (%33.3) 72 saat içerisinde SVK çıkarılmıştı. Hastaların 16'sına (%53.3) ilk tedavi olarak flukonazol, 14'üne (%46.7) ekinokandin başlanmıştır. Hastaların 10'unda (%33.3) almakta olduğu ajana mikrobiyolojik olarak antifungal duyarlılık raporlanmasına rağmen; persistan üreme nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır. Hastaların 10'unda (%33.3) kontrol kan kültürü negatifliğine ulaşamamıştır. Bu hastaların 19'u (%62.3) kaybedilmiştir.

Tablo 14. Kontrol kan kültürü özellikleri

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kontrol kan kültürü	132	75.4
Kontrol negatif kan kültürü	112	64.0
Steril kan kültür günü		
1. gün	14	8
2. gün	16	9.1
3. gün	20	11.4
4-7. gün	31	17.7
8-17. gün	22	12.6
22. gün	1	0.6
36. gün	1	0.6
Persistan kandidemi	30	17.1
	Medyan (Min-Max)	Ort±SS
Kan kültürü negatifleşme zamanı (gün)	3 (0-36)	5.3±5.4



Şekil 7. Kontrol kan kültürü negatifliği (gün)

Hastaların laboratuvar parametreleri ve klinik bulguları incelendiğinde; ortalama lökosit sayısı 13817.29 ± 10998.73 / μ L; ortalama nötrofil yüzdesi (Neu%)

83.01±11.53, hemoglobin ortalaması 9.37±1.64 g/dL ve platelet değeri ortalaması 230.6±143.5 /µL olarak belirlenmiştir. Diğer önemli bulgular arasında ortalama CRP değeri 162.12±195.1 (mg/L), ortalama prokalsitonin değeri 40.44±28.07 µg/L, ortalama laktat değeri 2.7±2.43 mmol/L, ortalama ALT değeri 69.55±253 IU/L ve ortalama AST değeri 97.74±318.77 IU/L olarak bulunmuştur.

Eşlik eden durumlar incelendiğinde ise; 44 hastada (%25.1) akut böbrek yetmezliği bulunmuş, kültür alınan gün hastaların 71'inde (%40.6) hipotansiyon gözlenmiştir.

Hastaların ek tetkikleri incelendiğinde 91 hastanın (%52) TTE ile değerlendirildiği ve bunların hiçbirinde endokardit lehine bulgu saptanmadığı görüldü. Sadece 3 hastaya transözefajial ekokardiyografi (TÖE) yapılmış ve endokardit lehine bulgu saptanmamıştır. Hastaların 40'ında (%22.9) oküler değerlendirme yapılmış ve endoftalmit/retinit lehine tutulum saptanmamış, hastaların 135'ine (%77.1) oküler değerlendirme yapılmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların laboratuvar sonuçlarının ve tıbbi incelemelerinin dağılımı

	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Lökosit (/µL)	13817.3 ± 10998.7	11170 (0- 89310)
Neu%	83.0 ± 11.5	86.3 (0- 96.8)
Hemoglobin (g/dL)	9.5 ± 1.6	9.3 (0- 14.6)
Platelet (10³ /µL)	230.6 ± 143.5	203 (0- 842)
MPV (fl)	12.7 ± 37.5	9.7 (0- 502)
Albümin (g/L)	24.8 ± 5.5	24.6 (0- 41.4)
CRP (mg/L)	162.1 ± 195.1	139 (0- 2355)
Prokalsitonin (µg/L)	40.4 ± 28.1	46 (0- 100)
Laktat (mmol/L)	2.7 ± 2.4	1.9 (0- 13.1)
ALT (IU/L)	69.5 ± 253	21 (0- 2812)
AST (IU/L)	97.7 ± 318.8	30 (0- 3407)
Kreatinin (mg/dL)	1.43 ± 1.22	1 (0- 6.2)
	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
ABY	44	25.1
Hipotansiyon	71	40.6

TTE yapılmış, bulgu yok	91	52.0
TTE yapılmış, bulgu var	0	0
TÖE yapılmış, bulgu yok	3	1.7
TÖE yapılmış, bulgu var	0	0
Oküler değerlendirme, bulgu yok	40	22.9
Oküler değerlendirme, bulgu var	0	0

MPV: Mean Platelet Volume, ABY: Akut Böbrek Yetmezliği, TTE: Transtorasik Ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal Ekokardiyografi

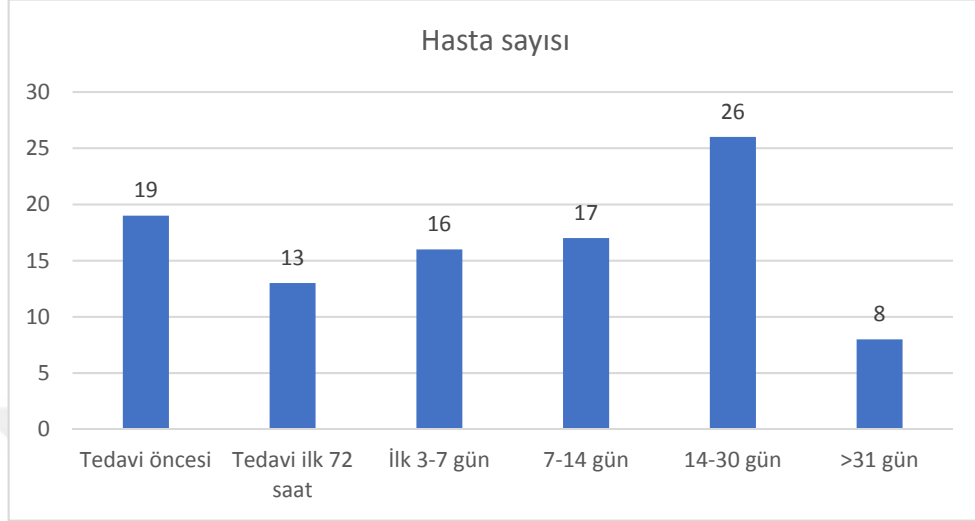
Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesi ve diğer kliniklerde yapılan ekokardiyografi ve oküler değerlendirme oranları karşılaştırılmıştır. Kliniklerde yatan hastaların 66'sının (%64.7), yoğun bakım ünitesinde bulunan hastaların ise sadece 25'inin (%34.2) TTE ile değerlendirildiği görülmüştür. Yoğun bakım dışı kliniklerde yatan hastalarda TTE değerlendirme oranı YBÜ'den anlamlı olarak yüksekti($p<0.001$). Oküler değerlendirme durumları incelendiğinde diğer kliniklerde yatan hastaların 33'üne (%32.4), yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaların ise 7'sine (%9.6) oküler değerlendirme yapıldığı görülmüştür. Yoğun bakım ünitesinde daha az sayıda hastaya oküler inceleme yapılmış olup diğer kliniklerle kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Yoğun bakımda ve kliniklerde yatan hastalarda klinik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik n(%)	YBÜ n(%)	p
Ekokardiyografi			
TTE yapılmamış	36(35.3)	48(65.8)	p<0.001
Yapılmış, bulgu yok	66(64.7)	25(34.2)	
Yapılmış, bulgu var	0	0	
Oküler değerlendirme			
Değerlendirme yok	69(67.6)	66(90.4)	p<0.001
Bulgu yok	33(32.4)	7(9.6)	
Bulgu var	0	0	

Takip sürecinde hastaların 99'unda (%56.6) klinik seyir ölümle sonuçlanmış, 67'si (%38.2) sağ kalmış ve 9'u (%5.1) başka bir merkeze sevk edilmiştir. Tedavi başlanamadan ölen hasta sayısı 19 (%10.8) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama

ölüm zamanı 16.89 ± 22.3 gün; medyan 13, en az 0 ve en fazla 140 gün olarak hesaplanmıştır (Şekil 5).



Şekil 8. Ölüm zamanına göre hastaların dağılımı

Tablo 17’de tedavi altında ölenler, sağ kalanlar ve tedavi öncesi ölenlerin cinsiyet, yaş ve yatış süreleri değerlendirilmiştir. Hastanede yatış süresi tedavi altında ölenlerin yatış süresi ortalama 26.85 ± 23.10 gün, sağ kalanların 26.40 ± 22.17 gün, tedavi öncesi ölenlerin 15.16 ± 15.83 gün olup, yatış süresi açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.025$). Cinsiyet, yaş, yoğun bakımdaki yatış süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tedavi öncesi ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalanlar risk faktörleri ve diğer eşlik eden klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. DM, hipertansiyon, KBY, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, nörolojik hastalık, immünsupresif tedavi, santral venöz kateter varlığı, üriner kateter, kan ürünü replasmanı, cerrahi öykü, abdominal cerrahi, kandidemi etkeninin *C. albicans* olması, kan dışı başka bir kültürde kandida üremesi, persistan kandidemi varlığı, tanı anında antibiyotik tedavisi almak, eş zamanlı bakteriyemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17.)

Total parenteral nutrisyon tedavi öncesi ölenlerin 6’sında (%31.6), tedavi altında ölen hastaların 50’sinde (%62.5), sağ kalanların 37’sinde (%55.2) bulunmuş olup anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p=0.05$). Solid organ malignitesi, tedavi öncesi

ölenler hastaların 4'ünde (%21.1), tedavi altında ölenlerin 36'sında (%45), sağ kalanların 14'ünde (%20.9) saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.004). Mekanik ventilatör kullanımı, tedavi öncesi ölenlerin 14'ünde (73.7), tedavi altında ölenlerin 54'sinde (%67.5), sağ kalanların 33'ünde (%49.3) görülmüş olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.037).

Tablo 17. Tedavi öncesi ölenler, tedavi altında ölenler ve sağ kalanların klinik özellikleri

	Tedavi Öncesi Ölenler	Tedavi Altında Ölenler	Sağ	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
Kadın	9 (47.4)	35 (43.8)	39 (58.2)	0.211
Erkek	10 (52.6)	45 (56.2)	28 (41.8)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
	Medyan	Medyan	Medyan	
	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)	
Yaş (yıl)	69.42±14.23 72 (41-95)	68.71±14.39 70.50(30-96)	66.46±18.81 68 (19-95)	0.061
Yatış süresi (gün)	15.16±15.83 11 (1-171)	26.85±23.10 22 (1-153)	26.40±22.17 20 (1-109)	0.025
YBÜ yatış süresi (gün)	8.84±8.20 8 (0-27)	11.88±13.72 7.5 (0-63)	9.55±13.91 3 (0-59)	0.239
	n(%)	n(%)	n(%)	p
Diyabetes mellitus	9 (47.4)	28 (35)	26 (38.8)	0.597
Hipertansiyon	12 (63.2)	44 (55)	36 (53.7)	0.762
KBY	3 (15.8)	4 (5)	3 (4.5)	0.255
Kalp yetmezliği	5 (26.3)	18 (22.5)	10 (14.9)	0.392
Koroner arter hastalığı	7 (36.8)	23 (28.7)	16 (23.9)	0.516
Nörolojik hastalık	6 (31.6)	31 (38.8)	28 (41.8)	0.719
Solid organ malignitesi	4 (21.1)	36 (45)	14 (20.9)	0.004

İmmünesupresif tedavi	4 (21.1)	7 (8.8)	7 (10.4)	0.298
Mekanik ventilatör	14 (73.7)	54 (67.5)	33 (49.3)	0.037
SVK (tanı anında)	17 (89.5)	63 (78.8)	48 (71.6)	0.365
Üriner kateter	17 (89.5)	76 (95)	62 (92.5)	0.655
TPN	6 (31.6)	50 (62.5)	37 (55.2)	0.05
Kan ürünü replasmanı	12 (63.2)	66 (82.5)	45 (67.2)	0.055
Cerrahi öyküsü	7 (36.8)	41 (51.2)	37 (55.2)	0.368
Abdominal cerrahi	7 (36.8)	40 (50)	37 (55.2)	0.364
Etken <i>C. albicans</i>	8 (42.1)	25 (31.3)	31 (46.3)	0.165
Başka kültürde kandida üremesi	4 (21.1)	27 (33.8)	24 (35.8)	0.166
Tanı anında antibiyotik tedavisi almak	16 (84.2)	75 (93.8)	60 (89.6)	0.373
Eş zamanlı bakteriyemi	3 (15.8)	22 (27.5)	13 (19.4)	0.374

SVK: Santral Venöz Kateter, TPN: Total Parenteral Nutrisyon

İnvazif işlemlerin mortalite üzerinde etkisi binary lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde PEG (0.704), TPN kullanımı (0.498), mekanik ventilatör ($p=0.084$) ve trakeostomi (0.450), santral kateter (0.535), üriner kateter (0.944) kullanımının mortalite üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. İnvazif işlemlerin mortalite üzerine etkisi (binary lojistik regresyon analizi)

	B	Exp(β)	% 95 Güven Aralığı		p
PEG	-0.198	0.821	0.296	2.273	0.704
TPN	-0.245	0.783	0.385	1.589	0.498
Mekanik Ventilatör	-0.775	0.461	0.191	1.111	0.084
Trakeostomi	0.407	1.502	0.522	4.317	0.450
Santral venöz kateter	0.301	1.351	0.523	3.490	0.535
Üriner kateter	0.052	1.053	0.251	4.416	0.944

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrotomi, TPN: Total Parenteral Nutrisyon

30 günlük mortalite ve sağ kalım ayrı değerlendirildiğinde; tedavi altında ölen hastaların 21'inde (%28.8), sağ kalan hastaların 11'inde (%16.4) ABY görülmüştür (p=0.104). Çalışmada ölen hastaların 39'unda (%53.4) hipotansiyon görülürken, sağ kalan hastaların 13'ünde (%19.4) görüldüğü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.001). Kontrol kan kültürü negatifliği sağ kalan grupta daha fazla bulunmuştur (p<0.001). Bununla birlikte kateter çıkarılması, persistan kandidemi, başlanan antifungal tedavi ve kan kültürü alımı sonrası ilk 72 saatte tedavi başlanması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Bazı önemli klinik durumların 30 günlük mortalite açısından karşılaştırılması

	Ölüm	Sağkalım	
	n(%)	n(%)	p
ABY	21(28.8)	11(16.4)	0.104
Kültür alındığı gün hipotansiyon	39(53.4)	13(19.4)	p<0.001
Kateter çıkarılması	28(53.8)	16(35.6)	0.110
Kan kültürü negatifleşmesi	36(50.0)	65(97)	p<0.001
Persistan kandidemi	15(32.6)	11(16.4)	0.099
Başlanan antifungal tedavi			
Flukonazol	34(46.6)	32(47.7)	0.295
Anidulafungin	33(45.2)	29(43.2)	
Tedavi Yöntemi			
Ampirik Tedavi	9 (9.4)	3 (5.6)	0.311
Etkene Yönelik Tedavi	87 (90.6)	51 (94.4)	
İlk 72 saatte tedavi	44 (60.2)	36 (53.7)	0.531

Ölen ve sağ kalan grupların kandidemi günü laboratuvar değerleri incelendiğinde; lökosit düzeyi tedavi altında ölenlerde ortalama 15824.3±13890.04 /µL, sağ kalanlarda ortalama 10691.6±5317.8 /µL tedavi öncesi ölenlerde ortalama 15713.7±11541.4 /µL olarak saptanmıştır. Lökosit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.056).

Tedavi altında ölenlerde ortalama CRP değeri 157.7 ± 66.0 mg/L, sağ kalanlarda 167.4 ± 307.2 mg/L, tedavi öncesi ölenlerde 170.2 ± 77.0 mg/L olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ölen hastalarda CRP değeri daha yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.033$). Ortalama prokalsitonin değeri tedavi altında ölenlerde 38.6 ± 37.7 µg/L, sağ kalanlarda 34.5 ± 16.2 µg/L, tedavi öncesi ölenlerde 51 ± 5.66 µg/L olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.413$). Nötrofil yüzdesi, hemoglobin değeri, platelet sayısı, MPV değeri, albümin, laktat, ALT, AST, kreatinin değerleri arasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup detaylı sonuçları Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20. Tedavi öncesi ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ölen	Tedavi Altında Ölen	Sağ kalan	p
	Ort±SS Medyan (Min- Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	
Lökosit (/µL)	15713.7±11541.4 14510 (320-41310)	15824.3±13890.0 13380 (390-89310)	10691.6±5317.8 9460 (130-33020)	0.056
Neu%	84.8±12.99 90 (52- 96.2)	85.5 ± 11.61 88.1 (10-96.8)	79.5±10.6 82.5 (46.4-94.1)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	9.8±1.76 9.4 (5.3-12.8)	9.1±1.62 8.8 (6.3-14.6)	9.6±1.6 9.5 (4.8-14.3)	0.030
Platelet (10³ /µL)	135.7±110.66 103 (6-373)	209.2±139.28 188 (5-842)	286.1±138.66 273 (10-688)	<0.001
MPV (fl)	10.7±1.5 10.85 (8.4-13)	10.1±1.47 9.9 (7.3-14.2)	9.3±1.32 9.2 (6.6-13.1)	<0.001
Albümin (g/L)	23.3±5.3 24 (14.6-29.5)	23.5±5.66 23 (12.1-41.4)	27.1±4.89 27 (16.6-41)	<0.001
CRP (mg/L)	170.2±77.03 185 (7-266)	157.7±66.02 153 (58-342)	167.4±307.23 118 (5-2355)	0.033
Prokalsitonin (µg/L)	51±5.66 51 (47-55)	38.6±37.74 23 (3-100)	34.5±16.26 35 (23-46)	0.413
Laktat (mmol/L)	5.1±3.22 3.9 (1.83-12)	2.8±2.54 1.90 (0.67- 13.1)	1.6±0.68 1.4 (0.48-3)	<0.001
ALT (IU/L)	298.4±671.49 51 (8-2812)	37.7±94.41 19 (5-677)	39.8±47.72 23 (6-280)	0.001
AST (IU/L)	448.3± 808.34 223 (16- 3407)	61.9±141.93 30 (11- 974)	37.1±27.33 28 (7-124)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	2.8±1.49 2.22 (0.87-6.17)	1.5± 1.24 1.15 (0.28-5.89)	1±0.83 0.75 (0.17-4.8)	<0.001

Neu%: Nötrofil yüzdesi, MPV: Mean Platelet Volume

5. TARTIŞMA

Yıllar içerisindeki epidemiyolojik değişiklikler, antifungal ilaç dirençlerinin artması, *C. auris* gibi dirençli ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile güç kontrol altına alınabilen suşların ortaya çıkması, yüksek mortalite, sağlık sistemine getirdiği maddi yükler nedeniyle kandidemi günümüzde önemi gittikçe artan bir enfeksiyon hastalığıdır. Avrupa'daki 107 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde popülasyon temelli yıllık kandidemi insidansı 3.9/100.000 kişi olarak bulunmuştur (83).

Nötropeni, immunsupresyon, eşlik eden diğer hastalıklar ve yaş kandidemi gelişimi açısından bilinen risk faktörleri olup, erişkin hastalarda ileri yaşla birlikte kandidemi riski artmaktadır (84, 85). Li ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 62, hastaların %63.7'si kadın; Milazzo ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması ise 69, %52.8 'si kadın olarak bildirilmiştir (86, 87). Bazı ülkelerde yapılan retrospektif çalışmalarda erkek hasta sayısı daha yüksek oranda bildirilmiştir (88–90). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 67.8 yaş olup hastaların %73.1'i 60 yaş ve üzerindeydi. Cinsiyet dağılımı açısından hastaların %50.3'ü kadın, %49.7'si ise erkekti olup çalışmamızda cinsiyet açısından belirgin bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda hasta sayısının yıllara göre değişimi incelendiğinde 2019 yılı 43 hasta (%24.6) ile en çok hasta görülen yıl olmakla birlikte yıllar arasında homojen dağılım izlenmiştir. Bu durum, çalışmanın dar bir zaman aralığındaki hastaları kapsamıyla ilişkilendirilmiştir.

Uzun süreli hastane yatışı ve yoğun bakım ünitesi yatışı, özellikle sağlık bakımı ilişkili kandidemi gelişimi için önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir (85). Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %53.9'unun, Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında %58.7'sinin, Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise %38.1'inin YBÜ'de kandidemi tanısı aldığı görülmüştür (91–93). Çalışmamızda hastaların %41.7'si YBÜ'de tanı almış olup ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da kandidemi olgularının büyük bir kısmının YBÜ'de saptandığı görülmüştür (55, 91–94). Güney Kore'de yapılan bir çalışmada kandidemi tespiti öncesi yatış süresi 20 gün, ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 15 gün olarak görülmüştür (95, 96). Çalışmamızdaki hastalarda kandidemi öncesi yatış süresi

incelendiğinde medyan yatış süresi 20 gün, YBÜ’de yatış süresi medyan 5 gün olarak saptandı.

Çalışmamızda hastaların komorbiditeleri incelendiğinde %53.1’inde hipertansiyon, %37.7’sinde nörolojik hastalık, %36.6’sında DM, %34.3’ünde solid organ malignitesi, %26.9’unda koroner arter hastalığı, %16’sında kronik böbrek yetmezliği bulundu. Fransa’da yapılan çok-merkezli bir çalışmada DM %26, solid organ malignitesi %21 olarak görülmüştür (7) . Kanada’da yapılan dokuz yıllık retrospektif bir çalışmada DM %24, koroner arter hastalığı %17.6, solid organ malignitesi %14.6 olarak izlenmiştir (97). Çalışmamızdaki hasta popülasyonumuzda bu hastalıklar daha yüksek oranlarda görülmüştür. Pfaller ve ark. tarafından ABD’de yapılan 3648 hastalık çalışmada hastaların %33.1’inde DM, %16.8’inde diyaliz bağımlı KBY, %17.2’sinde solid organ malignitesi saptanmıştır(98). Çalışmalarında hastaların %12.5’inde hematolojik malignite, %4.5’i KİT hastası olup bizim çalışmamızda hastaların %0.6’sında hematolojik malignite bulundu ve KİT hastası görülmedi. Bu durumun hastanemizde yataklı hematoloji kliniği olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

HIV enfeksiyonu invazif fungal enfeksiyonlar açısından risk oluşturmakta olup literatürde kandidemi hastalarının %0.4-2’lik kısmını HIV (+) olgular oluşturmaktadır (7, 98, 99). Kliniğimiz HIV takip ve tedavi merkezi olup çalışmamızda sadece 1 hasta (%0.6) HIV ile enfekteydi ve bu hasta diyaliz kateteri ilişkili kandidemi nedeniyle tedavi edildi.

İspanya’da yapılan prospektif çok merkezli 752 hastalık bir çalışmada kandidemi olgularının %77.5’inde SVK kullanımı, %48.5’inde TPN, %25’inde mekanik ventilasyon, %93.5’inde antibiyotik kullanımı bulunmuştur (100). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada ise olguların %48’inde SVK kullanımı, %52’sinde TPN, %59’unda üriner kateterizasyon, %60.8’inde antibiyotik kullanımı bulunmuştur (91). Çin’de yapılan bir çalışmada hastaların %65’inde SVK, %60.5’inde TPN, %49’unda mekanik ventilatör kullanımı, %79.6’sında üriner kateter kullanımı bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda ise hastaların %93.1’inde üriner kateter, %75.4’ünde SVK, %58.9’inde mekanik ventilatör kullanımı bulunmuş olup diğer çalışmalara kıyasla yüksek oranlarda olduğu görüldü. TPN kullanımı ise hastaların %58.3’ünde görülmüş olup diğer çalışmalar ile benzer oranlardaydı.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandidemi için tanımlanan önemli risk faktörlerinden biri olup çalışmamızda hastaların %97.7'si tanı anında antibiyotik tedavisi almaktaydı. Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım oranı incelendiğinde ise hastaların %90.9'unda antibiyotik kullanım öyküsü mevcut olup yüksek bir orana sahipti. İsrail'de Cohen ve arkadaşlarının çalışmasında %91.4, Çin'de Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise %99.3, Finlandiya'da Ala-Houhala ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise bu oran %49.5, olarak bildirilmiştir (6, 102, 103). Çeşitli ülkelerden bildirilen farklı sonuçların nedenleri arasında ulusal ve yerel antibiyotik kullanım politikalarının da etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %25'inin son 3 ay içerisinde, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %15.7'sinin, Puig-Asensio ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %21.2'sinin son bir ay içinde antifungal tedavi alma öyküsü mevcuttu (91, 100, 104). Çalışmamızda ise hastaların %4'ünün son 3 ay içerisinde antifungal tedavi öyküsü olduğu görülmüş olup bu oran bizim hasta popülasyonumuzda diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bulundu. Hastalarımızda antifungal kullanım öyküsünün az olması, hastanemizde hematoloji-onkoloji yataklı servisinin olmaması ve bu amaçla profilaksi alması gereken hasta popülasyonunun az olması ile ilişkilendirilebilir.

Kan ürünü replasmanı kandidemi için klasik risk faktörlerinden olmamakla beraber hasta öyküsünü değerlendiren çalışmalar mevcuttur (105). Thomas-Rüddel ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yürütülen 34 çalışmayı derlediği meta-analizde kan transfüzyon öyküsü invazif kandida enfeksiyonu açısından önemli risk faktörleri arasında bulunmuştur(105). Çalışmamızdaki hastaların %73.7'sinde kan ve kan ürünü transfüzyon öyküsü saptanmıştır.

Kortikosteroid kullanımı, nötropeni, kemoterapi; özellikle mukozite yol açabilen kemoterapötik ajanlar, kandidemi gelişimi riski açısından tanımlanan önemli risk faktörlerindendir(74). Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %15.1'inde kemoterapi öyküsü, %15.6'sında nötropeni; ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %10.1'inde kemoterapi/radyoterapi öyküsü, %9.5'inde ise nötropeni bulunmuştur (93, 106). Çalışmamızda son 3 ay içerisinde kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların oranı sırasıyla %8 ve %2.9'du. Nötropeni ise hastaların %2.9'unda görülmüş olup diğer çalışmalara göre daha düşük oranda bulunması,

çalışmamızda hematolojik malignite hastasının az olması ve kemoterapi alan hasta oranının düşük olması ile ilişkilendirilebilir.

Gastrointestinal kolonizasyon yükü nedeniyle GİS mukoza bütünlüğünün bozulması kandidemi için önemli risk faktörlerinden biridir(107). Brezilya ve İspanya'daki kandidemi olgularının kıyaslandığı retrospektif bir çalışmada abdominal cerrahi öyküsü oranı sırasıyla %30.8 ve %26.4 olarak bulunmuştur(108). Al-Dorzi ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitelerinde yürüttüğü prospektif bir çalışmada invaziv kandidiyaz olgularının %10.6'sında 3 ay içerisinde cerrahi girişim öyküsü olduğu bildirilmiştir (109). Çalışmamızda hastaların %49.1'nin son 3 ay içerisinde, %40.6'sının ise son bir ay içinde cerrahi operasyon geçirdiği görüldü. Bu cerrahi operasyonların %70.9'unun intraabdominal cerrahi olduğu ve 19 hastanın birden fazla operasyon geçirdiği saptanmıştır. Özellikle anastomoz kaçakları ile sonuçlanan abdominal cerrahi, kandidemi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (107). Oranlar çalışmalar arasında değişiklik göstermekte olup intraabdominal operasyon öyküsü olan hastalar gelişebilecek olası kandidemi açısından yakın takip edilmeli ve yüksek riskli hasta grubu ampirik antifungal tedavi gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Bu duruma ek olarak çalışmamızda cerrahi öyküsü olan hastaların neredeyse üçte birinin abdominal cerrahi dışında bir cerrahi öyküsü bulunmuş olup kandidemi gelişimi önemli bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kandidemiye neden olan izolatların tür dağılımı incelendiğinde olguların %61.1'i albicans dışı *Candida spp.* olup, %38.9'u *C. albicans*, olarak saptanmıştır. Tür düzeyinde *C. albicans* %38.9 ile en sık görülen tür olarak saptanmış olup, bunu %26.9 ile *C. parapsilosis*, %13.7 ile *C. tropicalis*, %11.4 ile *C. glabrata* izlemektedir. İki hastada eş zamanlı *C. albicans* ve *C. glabrata* üremesi saptanmıştır. Güney Kore'de yapılan çok merkezli bir çalışmada tür dağılımında hastaların %47.3'ü ile birinci sırada *C. albicans*, %18.9'u ile *C. parapsilosis* ikinci sırada görülmüş, %16.4'ünde *C. tropicalis*, %14.2'sinde *C. glabrata* saptanmıştır (110). Asya kıtasında *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* oranlarında artış ile ilgili çalışmalar mevcuttur (21). Finlandiya'da 2007-2016 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada etken dağılımı incelendiğinde %60.4'ünde *C. albicans*, %21.5'inde *C. glabrata*, %5.2'sinde *C. parapsilosis* saptanmıştır. (102). Giacobbe ve arkadaşları tarafından yapılan NAC

prevalansının kıtalar arası değerlendirildiği bir metaanalizde kandidemiler içerisinde NAC oranı Avrupa’da %42.3, Asya’da %61, Kuzey Amerika’da %48.4 olarak bulunmuştur (111). ECMM tarafından 2023 yılında yayınlanan, önceki 3 büyük Avrupa çalışmasının incelendiği makalede tür dağılımı değerlendirildiğinde %45.3 *C. albicans*, %21 *C. glabrata*, %13.1 *C. parapsilosis*, %7.3 *C. tropicalis* görülmüştür (84). Çalışmamızdaki sonuçlar Avrupa’daki verilerle yakın bulunmuştur. Çalışmamızda yıllara göre %30-48 arasında değişen *C. albicans* oranları görülmüş olup dağılım incelendiğinde tüm yıllarda *C. albicans* dışı türler daha sık saptanmıştır. *Candida albicans*, %30.2 ile 2019 yılında en düşük oranda saptanmış olup COVID19 pandemisiyle beraber *C. albicans* oranlarında yıllar içinde artış görülmüştür.

Çalışmalarda non-albicans *Candida* ile kandidemi gelişimi için birkaç olası risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar arasında önceki antifungal tedavi, malignite, immünosupresif tedavi, abdominal cerrahi, SVK varlığı, yapay cerrahi implantlar, kafa travması ve bakteriyel sepsis bulunmaktadır (112). Çalışmamızda hastalar etkenlere göre *C. albicans* ve *C. albicans* dışı kandidemi olarak iki gruba ayrılarak; cinsiyet, yaş ve risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu iki grup yaş ve cinsiyet açısından benzer bulunmuştur. *C. albicans* olgularının %41.2’sinin, *C. albicans* dışı olguların %42.1’inin yoğun bakımda ünitesinde olduğu, iki grupta da olguların çoğunun YBÜ’de tanı aldığı saptandı. Yeşilkaya ve arkadaşlarının çalışmasında *C. albicans* dışı olgularda kandidemi öncesi yatış süresi daha uzun bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (96). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında ise kandidemi öncesi yatış süresi ve YBÜ yatış süresi arasında iki grup arasında farklılık saptanmamıştır(9) . Bizim çalışmamızda da Liu ve ark. çalışmasıyla benzer şekilde fark bulunmadı. Çin’de yapılan bir çalışmada ise akciğer enfeksiyonu, solid organ malignitesi, hemodiyaliz, cerrahi öyküsü, YBÜ yatışı, mekanik ventilasyon ve üriner kateterizasyon *C. albicans* dışı olgularda daha sık görülmüştür (113). Risk faktörleri incelendiğinde bizim çalışmamızda cerrahi öyküsü ve invazif işlemler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizde Başkent Üniversitesinde yapılan 183 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada *C. albicans* ve *C. albicans* dışı olguların özellikleri incelenmiş, çalışmamızla benzer olarak yaş, cinsiyet, yatış klinikleri, hastaların komorbiditeleri arasında anlamlı fark olmayıp, kandidemi öncesi ve toplam yatış süreleri incelendiğinde NAC grubunda

daha uzun yatış süresi bulunmuş; SVK ilişkili kandidemi, antifungal kullanım öyküsü, polimikrobiyal kandidemi NAC grubunda daha sık görülmüştür. 30 günlük mortalite değerlendirildiğinde NAC kolunda daha yüksek oran görülmüş olmakla birlikte istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (96).

Kandidemi olgularının bir kısmında eşlik eden bakteriyemi görülebilmekte, özellikle immunsupresif hastalarda bu oran daha yüksek olup kandidemi gelişen hastaların %20-30'unda kandidemi ile eş zamanlı bakteriyemi saptanabilmektedir (114). Eş zamanlı bakteriyemi oranı Kutlu ve arkadaşlarının çalışmasında %38.8, Zhong ve arkadaşlarının çalışmasında %26.3, Liu ve arkadaşlarının çalışmasında %22.8, Kim ve arkadaşlarının çalışmasında %29, Matos ve arkadaşlarının çalışmasında %18.4 olarak bulunmuştur(88, 115–118). Vázquez-Olvera ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %27.9'unda kandidemi öncesi bakteriyemi saptanmıştır (119). Bizim çalışmamızda geçirilmiş bakteriyemi oranı %20.6, eş zamanlı bakteriyemi ise %21.9 olup diğer çalışmalarla yakın sonuçlar görülmüştür. Bakteriyemi eşlik eden kandidemi olgularında daha ağır bir klinik görülebileceğini, mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (114, 120) . Çalışmamızda sonlanım açısından bakteriyemi eşlik eden hastalarda anlamlı fark görülmemiş olup eş zamanlı ve geçirilmiş bakteriyemi oranlarının çalışmamızda verilen antibiyotik tedavilerini etkilediğini düşünmekteyiz.

Zhong ve arkadaşlarının bakteriyemi eşlik eden kandidemi ve yalnız kandidemi olgularını irdelediği çalışmada tam kandaki lökosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark bildirilmemiştir. Aynı çalışmada prokalsitonin ve CRP değerleri bakteriyemi eşlik eden hastalarda daha yüksek saptanmıştır (120). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Hastaların tanı gününde aldıkları antibiyotik rejimleri değerlendirildiğinde hastaların %50.8'inin tek ya da kombinasyon şeklinde meropenem aldığı, %48.5'inin MRSA etkili tedavi aldığı görüldü. Kim ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de yapılan antibiyotik kullanımının kandidemi üzerine etkilerini kontrol grubu ile değerlendiren retrospektif bir çalışmada hastaların %28.5'nin anti-psödomonal beta laktam ve MRSA etkili kombine tedavi aldığı, kontrol grubunda ise bu oranın %21.1

olduğu bildirilmiştir (121). Çalışmalarındaki sonuçlar incelendiğinde üç ve daha fazla antibiyotik tedavisi almak, 11 günden fazla MRSA etkin tedavi almak, 3 günden fazla anti-psödomonal beta laktam antibiyotik kullanımı kandidemi için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda ise hastaların %42.8'inde anti-psödomonal beta laktam ve MRSA'ya etkin kombine tedavi verilmiş olup, bu oran Kim ve arkadaşlarının çalışmasındakinden daha yüksektir. Bu durum geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının kandidemi gelişimi açısından önemini vurgulamaktadır.

Candida spp. ile multifokal kolonizasyonun kandidemi için risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (122, 123). Son yapılan çalışmalarda, YBÜ'de kandida kolonizasyon oranı %50-100 arasında bildirilmiş ve kandida kolonizasyonu olan hastaların %3-25'inde invaziv kandidiyaz gelişmiştir (124). Kandidemiye öngörebilmek için çeşitli klinik skorlama sistemleri geliştirilmiş olup kandida kolonizasyon öyküsü birçok çalışmada değerlendirilen faktörlerden biridir (125). Fransa'da yapılan 5 yıllık retrospektif bir çalışmada kandidemi öncesi ve sonrası 7 günlük incelemede hastaların %29'unda kan dışı başka bir kültürde *Candida spp.* üremesi saptanmış olup %8'inde üreme kandidemiden sonra saptanmıştır. Bu kültürlerin %58.9'unu idrar kültürleri, %27.3'ünü solunum yolundan alınan kültürler oluşturmuş, hastaların %68.4'ünde kan kültürü ile aynı türde kandida üremesi görülmüştür (126). Bizim çalışmamızda hastaların kandida türleri ile kolonizasyon durumu değerlendirildiğinde olguların %33.7'sinde kan dışı başka bir kültürde *Candida spp.* üremesi saptanmıştır. Bu hastaların %74.5'inde kan kültüründeki ile aynı türde kandida üremesi saptanmıştır. Üreme olan kültürlerin dağılımı incelendiğinde kültürlerin büyük bir kısmını, %71'ini idrar kültürleri oluşturmuştur. Sıklıkla üriner kateterizasyona bağlı kolonizasyon görülebilmesi nedeniyle kandidüri saptanması halinde rutin antifungal tedavi önerilmemektedir(1). Çalışmamızda eşlik eden kandidüri nedeniyle riskli hasta grubunun kandidemi açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Dünyada albicans dışı *Candida spp.* oranlarında giderek artış görülmekle birlikte halen *C. albicans* en sık saptanan tür olup diğer türlere karşılaştırıldığında flukonazole direnç nadirdir. Bildirilen oranlar genellikle %0-3 arasında değişmektedir ve ortalama %1'den azdır (31). ECMM'nin çok merkezli çalışmasında *C. albicans* flukonazole %100 duyarlı, *C. parapsilosis* %10 dirençli; *C. glabrata* ise %88 doza

bağımlı duyarlı, %12 dirençli görülmüştür (23) . Bizim çalışmamızda da bu oran benzer olup 68 *C. albicans* olgusunun yalnızca birinde (%1,4), *C. parapsilosis* olgularının %10.6'sında flukonazole direnç görülmüştür. *C. glabrata* türünde ise 20 olgunun tamamı doza bağımlı duyarlılık göstermiştir. Çalışmalarda *C. parapsilosis* 'te flukonazol direncinde yıllar içerisinde artışa dikkat çekilmektedir (127). Ülkemizde Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada *C. albicans*'ta %1.4, *C. parapsilosis*'te %18.2, *C. tropicalis*'te %2.6 flukonazol direnci saptanmış olup *C. parapsilosis* 'teki direnç oranlarında artışına dikkat çekilmiştir (128) . İzmir'de yapılan bir çalışmada; *C. parapsilosis*'te %54.8, *C. albicans*'ta %8.8, Bursa'da yapılan bir çalışmada; *C. parapsilosis*'te %26.3 flukonazol direnci saptanmıştır (129, 130). Çalışmamızda primer amaç kandida türlerinde direnç değerlendirmesi olmadığı için biz bu çalışmada sadece flukonazol direncini irdeledik. Çalışmalardaki farklı direnç oranları göz önüne alındığında etkin tedavinin hızlı bir şekilde sağlanabilmesi için tüm kandidemi olgularında antifungal duyarlılık testlerinin titizlikle yapılması ve merkezlerin kendi direnç oranlarını bilerek antifungal tedavi politikalarını belirlemeleri gerekmektedir.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında eş zamanlı kan ve kateter kanı kültürlerinin gönderilmesi tanı ve kaynağın tespiti için önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastaların %70'inde tanı anında SVK mevcut olduğu görülmüştür (1). Çalışmamızda hastaların %72.5'inin kandidemi günü kateterinin olduğu; kateteri olan hastaların %39.4'ünden kateter kanı kültürü, %22'sinden kateter kültürü gönderildiği görülmüştür. Bu örneklerin %66.6'sında *Candida spp.* üremesi saptanmıştır. Nötropenik hastalarda kandideminin kaynağının GİS florası olabileceği, nötropenik olmayan hastalarda ise GİS dışı, santral kateter gibi invazif cihazların kaynak olabileceği bilinmektedir(1). Bu nedenle kandidemi kaynağının kesin tespiti ve kaynağın etkin kontrolü için kateter kanı kültürü alınması konusunda klinisyenlerin farkındalığının artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tedavinin etkinliğini belirlemek için tedavi başlangıcı sonrasında her gün ya da gün aşırı kontrol kan kültürleri alınarak üreme olmayan kan kültürü sonucu görülmeli, tedavi süresi negatif kan kültürü temel alınarak planlanmalıdır (1, 81). Çalışmamızda kontrol kan kültürü alınan hasta oranı %75.4, bu hastalardan negatif kan kültürüne ulaşılabilen hasta oranı %84.8'dir. Japonya'da yapılan bir çalışmada kontrol kan

kültüründe negatifleşme oranı %72.1 olarak saptanmıştır (131). Antifungal tedavi başlangıcı temel alındığında ortalama 5.29 ± 5.38 , medyan 3 günde kan kültürü negatifliği sağlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %17.1'inde persistan kandidemi görülmüştür. Benzer şekilde Kang ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %13.2'sinde, Ala-Houhala ve arkadaşlarının çalışmasında %21.4'ünde, Yeşilkaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise %36.6'sında gibi yüksek oranlarda persistan kandidemi bildirilmiştir (96, 132, 133). Ala-Houhala ve arkadaşlarının çalışmasında persistan kandidemili hastaların %20'si, Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise %30.6'sı kaybedilmiştir (133, 134). Bizim çalışmamızda ise daha yüksek bir oran görülmüş olup kaybedilen hasta oranı %62.3 idi.

Çalışmamızda hastaların 25'i (%14.3) herhangi bir antifungal tedavi almamışken, %6.9'una ampirik tedavi ve %78.9'una kan kültüründe üreme saptanması sonrası etkenle yönelik tedaviye başlanmıştır. Tedavi alamayan hastaların 19'u kültürde üreme saptanmadan önce kaybedildiği, diğer 6 hastanın kan kültürü bildirimi öncesi taburcu olması ya da başka merkeze sevk edilmesi nedeniyle tedavi başlanamamıştır. IDSA rehberinde kandidemi için başlangıç tedavisi olarak bir ekinokandin grubu ilacın kullanılması; ancak kliniği kritik olmayan ve nötropenik olmayan, azol dirençli bir etkenle enfekte olma olasılığı düşük olan seçili hasta grubunda antifungal tedaviye flukonazol ile başlanabileceği olarak düzenlenebileceği önerilmektedir(1). Çalışmamızda tedavi tercihleri arasında en yaygın olarak kullanılan ilaçlar %41.7 ile flukonazol ve %40.6 ile anidulafungin, %2.9 kaspofungin olmuştur. Hastaların %18.8'inde tür tayini ve antifungal duyarlılık testi sonrası tedavi değişikliğine gidilmiş olup, 10 hastada flukonazole, 20 hastada ekinokandin grubu antifungale, 3 hastada ise amfoterisin B'ye geçilmiştir. İtalya'da Mazzanti ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada başlangıç tedavisi olarak hastaların %45'ine azol grubu, %30'una ekinokandin grubu tedavi verildiği; %25'ine ise hiçbir antifungal tedavi verilmediği görülmüştür (135). Meksika'da yapılan bir çalışmada ise hastaların %51.7'sinde kaspofungin, %20'sinde amfoterisin B, sadece %13.6'sında flukonazol başlangıç rejimi olarak kullanılmıştır. Aynı çalışmada hematolojik maligniteli hasta oranı %53.1, önceden antifungal ilaç kullanım öyküsü olan hasta oranı %21.1 olarak bulunmuştur (119). Bu durumun ve etken dağılımında

NAC türlerinin baskın olmasının antifungal tedavi seçiminde etkili olduğu düşünülebilir.

Antifungal tedavinin erken başlanabilmesi mortaliteyi azaltmada en önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir (82, 136). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama tedavi başlama süresi kandidemi saptanan kan kültürünün alındığı günden sonra 2.58 gün, toplam tedavi süresi ise ortalama 16.32 gün olarak bulunmuştur (137). İtalya’da iç hastalıkları kliniğinde yapılan bir araştırmada hastaların %59.4’üne ilk 72 saatte, Fransa’da YBÜ’de yapılan bir çalışmada ise ortalama 2 günde tedavi başlandığı görülmüştür (138, 139). Çalışmamızda tedaviye başlama zamanı değerlendirildiğinde, hastaların %49.1’ine kan kültürü alındıktan sonra ilk 72 saat içinde tedavi başlanmış olup, başlama zamanlaması ortalama 3.57 ± 2.13 gün, toplam tedavi süresi ise ortalama 13.63 gün olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki durumun da bu çalışmalardaki bildirilerle benzerdir.

Kandidemi ile dolaşıma geçen kandidalar; konak immun yanıtının yetersiz kalması sonucunda birçok organ tutulumuna neden olabilir (140). Kandidemiye eşlik eden endokardit ve endoftalmit varlığı antifungal tedavi seçimini, tedavi süresini ve mortalite oranlarını etkilemektedir. Çalışmamızda hastaların sadece %52’sine TTE yapılmış, sadece %22.9’una oküler değerlendirme yapılmıştır. Ek olarak üç hasta TÖE ile değerlendirilmiş olup hiçbir hastada endokardit lehine bulguya rastlanılmamıştır. Ülkemizde Kutlu ve arkadaşları tarafından yapılan 425 hastalık çok merkezli bir çalışmada hastaların sadece %18.8’ine kardiyak değerlendirme, %13.4’üne oküler değerlendirme yapılmış; düşük oranlarda değerlendirmeye rağmen 3 hastada (%0.7) endokardit ve 2 hastada (%0.47) endoftalmit saptanmıştır (99). Almanya’da yapılan bir çalışmada ise hastaların %23’üne TTE, %40.3’üne TÖE yapılmış ve tüm hastaların %5’inde endokardit saptanmıştır (141). Yapay kapak, SVK, implante cihazlar endokardit açısından risk teşkil etmekte olup Almanya’daki çalışmada TÖE ve endokardit oranının çalışmamıza kıyasla yüksek olması çalışmadaki hastaların %43.5’inde port ve %17.4’ünde kardiyak pace-maker varlığı ve yüksek riskli grup içermesiyle ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz. Kardiyak ve oküler değerlendirme yapılamayan hasta oranımızın yüksek olmasının çalışmamızda endokardit veya endoftalmit olgusunun saptanmamasına katkıda bulunmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda YBÜ hastaları ayrı incelendiğinde; sadece %34.2 hastaya TTE, %9.6 hastaya oküler değerlendirme yapılabilmektedir. YBÜ dışındaki kliniklerde yatan hastalar ile kıyaslandığında YBÜ hastalarında özellikle oküler değerlendirme daha az yapılmış olup hastaların klinik durumunun ve hastanın muayene için transfer şartlarının optimal değerlendirme için uygun olmamasının bu durumun neden olduğunu düşünmekteyiz.

Kandidemi; yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir hastalık olup, %47'lere varan mortalite ile sonuçlanabilmekte, özellikle septik şok eşlik eden hastalarda daha yüksek oranlar bildirilmektedir (1) Brezilya'da yapılan son 20 yıldaki ülke çaplı makalelerin incelendiği bir metaanalizde 30 günlük mortalite %52 olarak bildirilmiştir (142). Bu çalışmada son on yılda ekinokandinlerin yaygın kullanımına rağmen son yıllarda mortalitenin değişmemesine dikkat çekilmiştir. ECMM'nin gözlemsel kohort çalışmasında ise kaba mortalite %40.4 olarak bulunmuştur (143). Diğer çalışmalardaki mortalite oranlarını incelediğimizde; Chen ve arkadaşlarının çalışmasında %55.7, Bourassa-Blanchette ve arkadaşlarının çalışmasında %40.1, Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında %52.7, Al-Dorzi ve arkadaşlarının YBÜ'de yapılan çalışmasında %58.6, Xiao ve arkadaşlarının YBÜ çalışmasında %51.2 olarak bulunmuştur (91, 97, 109, 137, 144) . Çalışmamızda kaba mortalite %56.6 olarak saptanmış olup bu oran literatürdeki oranlar ile benzerdir. Hastaların ölüm günü ortalama 16.89 ± 22.3 gün, medyan 13 gün olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda tedavi başlanamadan kaybedilen hasta grubu ayrı olarak incelenmiş ve bu oran %10.8 olarak bulunmuştur. Araujo ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %27.6'sının, Alkhalifa ve arkadaşlarının çalışmasında %31'inin, Özalp ve arkadaşlarının çalışmasında %19.3'ünün kültürde üreme bildirilmesi öncesi ölmesi nedeniyle bu hastalara tedavi başlanamadığı görülmüştür (145–147). Bu oran Akdeniz Üniversitesi'nde yapılan bir tıpta uzmanlık tezinde %29.3, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde yapılan bir tıpta uzmanlık tezinde ise %11 olarak saptanmıştır (148, 149). Ülkemizde Kayaaslan ve arkadaşlarının COVID-19 döneminde YBÜ'deki kandidemi hastaları incelediği çalışmada hastaların %36.9'unun tedavi başlanamadan ölmesi nedeniyle tedavi verilemediği bildirilmiştir (150). Tüm verilen bu oranlar içinde bizim oranımızın en düşük oran olduğu dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar bu

hastalarda tanı ve tedaviye başlamada gecikmenin önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır.

Hastaların tedavi başlanamadan kaybedilmesinde kandidemi şüphesinin düşük olması nedeniyle kan kültürünün geç istenmesi, istenen kültürde üremenin geç sonuç vermesi ve kültür duyarlılığın düşük olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda kan kültüründe pozitiflik saptanma süresi 2-4 gün arasında değişmekte olup duyarlılığı %21-71'tir (2). Daha erken tanı ve tedavi için kültür dışı testlerden daha sık faydalanılması gerektiği bildirilmektedir (151)

Çalışmamızda tedavi başlanamadan ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalan hastalar yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, risk faktörleri, etkenin *C. albicans* olması ve diğer klinik durumlar açısından karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasında sadece solid organ malignitesi, mekanik ventilatör kullanımı, TPN ve kandidemi öncesi yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmıştır. Solid organ malignitesi sağ kalan grupta daha düşük bulunmuştur. Tedavi başlanamadan ölen hastalarda mekanik ventilasyon ve SVK kullanımı daha yüksek oranlarda; TPN kullanımı ise daha düşük oranlarda saptanmıştır. Tedavi başlanamadan ölen hastalarda kandidemi öncesi yatış süresi ortalama 15.16 ± 15.83 gün olarak saptanmış olup diğer iki gruptan daha kısadır.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ kalan ve ölen hastalar değerlendirildiğinde ölen hastalarda *C. albicans* daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (104). Bizim çalışmamızda ise *C. albicans* gruplar arasında benzer oranlarda etken olarak bulunmuştur.

Cerrahi sonrası hastaların değerlendirildiği bir çalışmada geçirilmiş herhangi bir cerrahi ve abdominal cerrahinin mortalite açısından anlamlı olmadığı bulunmuştur (104). Alves PGM ve arkadaşlarının çalışmasında da ölen ve sağ kalanlar arasında abdominal cerrahi oranları benzer bulunmuştur (152). Çalışmamızda da benzer şekilde üç grup arasında cerrahi girişim öyküsü açısından fark görülmemiştir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ölen hastaların %21.1, tedavi altında ölenlerin %45, sağ kalanların %20.9'unda solid organ malignitesi görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ala-Houhala ve arkadaşlarının çalışmasında ise malignite tanısı mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır (102).

Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada kan ürünü replasmanının ölen hasta grubunda daha yüksek oranda yapılmış olduğu bildirilmektedir (115). Bu durum

replasman ihtiyacı olan hastaların daha kritik klinik seyir göstermesi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda ise tedavi alamadan ölen hastaların %63.2'si, tedavi altında ölenlerin %82.5'i, sağ kalanların %67.2'sinde görülmüş olup gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Kandidemi olgularında enfeksiyon kaynağının kateter ilişkili olabilmesi nedeniyle mümkünse santral venöz kateterin çekilmesi tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır(1). Andes ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmalar derlemesinde erken dönemde kateterin çıkarılmasının mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (153). Nucci ve arkadaşlarının çalışmasında ise ilk 48 saate kateteri çekilen ve çekilmeyen hastalar arasında mortalitede belirgin fark gözlenmemiştir (154). Çalışmamızda 30 günlük mortalite incelendiğinde ölen hastaların %53.8'i, sağ kalan hastaların %35.6'sında SVK ilk 72 saat içerisinde çıkarılmış olup ölenler ve sağ kalanlar arasında fark görülmemiştir.

Birçok çalışmada başlangıç tedavisinde flukonazol ya da ekinokandin grubu antifungal kullanılması arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir (141, 155, 156). Danimarka'da yapılan 841 hastalık bir çalışmada ise başlangıç tedavisinde ekinokandin kullanımının azol grubuna göre daha düşük mortalite ile sonuçlandığı bulunmuştur (157). Japonya'daki bir çalışmada da başlangıçta flukonazol kullanımı mortalite açısından risk faktörü olarak sonuçlanmıştır (158) Bu durum tür dağılımı ve izolatların antifungal duyarlılığı ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda başlangıç tedavilerinin mortaliteye etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Pallotta ve arkadaşlarının YBÜ temelli çok merkezli çalışmasında eş zamanlı bakteriyemi ve akut böbrek yetmezliği mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (159). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise kronik böbrek yetmezliği mortalite açısından anlamlı bulunmazken akut böbrek yetmezliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (135). Çalışmamızda ABY/KBY ve eş zamanlı bakteriyemi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tokano ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi sonrası kan kültürü negatifliği elde edilebilen hasta oranı %72 olarak saptanmış ve mortalite üzerinde önemli bulunmuştur (131). Çalışmamızda kontrol kan kültüründe ulaşılma oranı tüm hastalar içinde %64 olup; ölen hastaların %50, sağ kalan hastaların ise %97'sinde kontrol kan

kültürü negatifliğine ulaşılabilmiş ve bu durum sağ kalım açısından anlamlı bulunmuştur.

İmmüsupresif hastalarda, SVK ile ilişkili enfeksiyon, endovasküler enfeksiyon, derin doku apseleri ve metastatik enfeksiyon eşlik etmesi halinde, etkisiz ampirik tedavi alan ya da kanda hedef ilaç konsantrasyonuna ulaşamayan hastalarda persistan kandidemi görülebilir (93). Çin’de yapılan bir çalışmada %13.2, Finlandiya’da yapılan bir çalışmada %21.4 persistan kandidemi saptanmış olup her iki çalışmada da persistan kandidemide mortalite daha yüksek bulunmamıştır (93, 133). Güney Kore’de yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada ise persistan kandidemi %31 olarak bulunmuş ve mortalite açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir (110). Çalışmamızdaki hastaların %17.1’inde persistan kandidemi saptanmış olup; ölen hastaların %32.6’sı, sağ kalanların ise %16.4’ünde persistan kandidemi görülmüş olmakla birlikte gruplar arasında oranlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Qaoi ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan retrospektif bir çalışmada ölen ve sağ kalan hastaların laboratuvar bulguları kıyaslandığında ölen hastalarda nötrofil sayısı daha yüksek ve hemoglobin daha düşük görülürken; CRP, prokalsitonin ve trombosit sayılarında fark saptanmamıştır (113). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise hipoalbuminemi, böbrek yetmezliği, trombositopeni mortalite açısından anlamlı bulunurken anemide anlamlı fark görülmemiştir (104). Ülkemizde yapılan bir çalışmada MPV ve 3. gün trombosit yüzdesi değişimleri incelenmiş; MPV değerinin yüksek olması ve trombosit sayısının düşük olması mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (91). Çalışmamızda tedavi başlanamadan ölen, tedavi altında ölen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında nötrofil yüzdesi, hemoglobin, trombosit sayısı, MPV, albumin, ALT, AST, CRP ve laktat değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi başlanamadan ölen hastalarda PLT ve albumin daha düşük; MPV, CRP, ALT, AST, laktat ve kreatinin daha yüksek saptanmıştır. Tedavi altında ölenlerde hemoglobin daha düşük bulunmuştur. Sağ kalan hastalarda nötrofil yüzdesi daha düşüktür. Lökosit ve prokalsitonin değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Vasküler ve üriner kateter gibi yabancı cisimlerin; TPN kullanımı ve abdominal cerrahinin translokasyonu artırarak kandidemi için risk oluşturduğu bilinmektedir (55) Nieto ve arkadaşlarının çalışmasında SVK öyküsü, mekanik ventilasyon ve üriner

kateterizasyonun mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir(160). Çalışmamızda invazif işlemlerin mortalite üzerinde etkisini incelediğimizde PEG, TPN kullanımı, mekanik ventilatör, trakeostomi, santral venöz kateter, üriner kateter kullanımının arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak;

- Çalışmamızda 175 kandidemi olgusu değerlendirilmiş, bu olguların %41.7'si yoğun bakım ünitesinde yatarken tanı almıştı. Tüm olguların %38.9'unda etken *Candida albicans* olarak tanımlanmıştır. Tür bazında *C. albicans* ön planda iken toplamda, tüm yıllarda non-albicans *Candida*'lar çoğunluğu oluşturmaktadır.
- Flukonazol direnci değerlendirildiğinde *Candida parapsilosis* olgularının %10.6'sında, *Candida albicans*'ların %1.4'ünde flukonazol direnci görülmüştür. *Candida glabrata* olgularının hepsi doza bağımlı duyarlı olarak raporlanmıştır.
- Toplam 59 (%33.7) hastada kan dışı başka örneklerden çalışılan kültürde kandida üremesi görülmüş, bu örneklerin 44'ünde kan kültüründeki ile aynı etken saptanmıştır.
- Hastaların 40'ında (%22.9) kandidemi ile eş zamanlı bakteriyemi, 36'sında (%20.6) ise 14 gün içerisinde bakteriyemi öyküsü saptandı. Bu hastaların 36'sında (%47.3) Gram negatif, 34'ünde (%44.7) Gram pozitif, 6'sında Gram pozitif ve negatif bakteri üremesi birlikte görüldü.
- Hastaların yalnızca %52'sinin kardiyak, %22.9'unun oküler tutulum açısından değerlendirildiği görülmüştür.
- Hastaların 67'sine (%38.3) kan kültürü alınmasından 72 saat veya daha sonra antifungal tedaviye başlanabilmiştir.
- Hastaların %17.1'inde persistan kandidemi saptanmıştır.
- Çalışmamızda kaba mortalite %56.6 olarak saptandı.
- Çalışmamızda tedavi başlanamadan kaybedilen hasta oranı %10.8 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde bildirilen birçok çalışmadan daha düşük bir orandadır.

- Tedavi öncesi kaybedilen hastaların oranların yüksek olması nedeniyle riskli gruptaki kritik hastaların ampirik antifungal tedavi başlanması açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
- Türkçe ve İngilizce literatür taramalarımız sonucunda erişebildiğimiz kadarı ile bu çalışma tedavi başlanamadan kaybedilen hasta grubunun tedavi altında ölen ve sağ kalan hastalarla çok yönlü karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri, retrospektif ve tek merkezli olması, bazı alt parametrelere sahip hasta sayısının az olmasıdır. Olgularımızın sistem üzerinden dosya bilgilerine ulaşarak değerlendirilmesi de kısıtlayıcı yönlerindendir.

Kandidemi yüksek mortalite ve uzun hastane yatış süreleriyle seyreden, riskli gruptaki hasta sayısındaki artış nedeniyle günümüzde önemi gittikçe artan bir enfeksiyon hastalığıdır. Yıllar içerisinde etken tür dağılımında değişiklikler görülmekte olup son yıllarda non-albicans Candida olgularındaki artış önemli bir sorundur. Etkin antifungal tedaviye rağmen mortalitesi yüksek seyretmektedir. Farklı klinik seyir nedeniyle bazı hastalarda tanı gecikebilmekte, tedaviye erişmeden hastalar kaybedilebilmektedir. Kandideminin erken tanınması için klinisyenlerin farkındalığı arttırılmalı ve antifungal tedaviden fayda görebileceği düşünülen kritik hasta grubu ampirik tedavi gerekliliği açısından değerlendirilmeli; etkin tedavinin erken başlanabilmesi için hastalığın görülme sıklığı, etkenlerin tür dağılımı ve antifungal duyarlılık paterni ile ilişkili bölgesel ve ulusal veriler düzenli olarak izlenmelidir.

6.KAYNAKLAR

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2015;62(4):e1–e50.
2. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics* 2022;11(6). doi:10.3390/antibiotics11060718.
3. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4. doi:10.1038/nrdp.2018.26.
4. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: An updated approach to an old enemy. *Crit Care* 2016;20(1). doi:10.1186/s13054-016-1313-6.
5. World Health Organization (WHO) Antimicrobial Resistance Division (AMR). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022.; 2022.*
6. Chen L, Xie Z, Jian J. Epidemiology and Risk Factors of Candidemia a 8-Year Retrospective Study from a Teaching Hospital in China. *Infect Drug Resist* 2024;Volume 17:3415–3423.
7. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: A prospective matched case-control study. *Crit Care* 2020;24(1). doi:10.1186/s13054-020-2766-1.
8. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445–452.
9. Liu F, Zhong L, Zhou F, Zheng C, Zhang K, Cai J, et al. Clinical features, strain distribution, antifungal resistance and prognosis of patients with non-albicans candidemia: A retrospective observational study. *Infect Drug Resist* 2021;14:3233–3246.
10. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess Mortality, Hospital Stay, and Cost Due to Candidemia: A Case-Control Study Using Data From Population-Based Candidemia Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):540–547.

11. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. *Hidden Killers: Human Fungal Infections*. [www.ScienceTranslationalMedicine.org].
12. Cardarone R. *Candida and Candidiasis*. 2nd ed.; 2012.
13. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Arch Med Res* 2005;36(6):660–671.
14. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. *Burns* 2011;37(2):181–195.
15. Eggimann P, Garbino J, Pittet D, Didier Pittet P. *For personal use. Only reproduce with permission from The Lancet. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients.*; 2003. [http://infection.thelancet.com].
16. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. *ELSEVIER* 2016;(6):585–590.
17. Aroso RT, Schaberle FA, Arnaut LG, Pereira MM. Photodynamic disinfection and its role in controlling infectious diseases. *Photochemical and Photobiological Sciences* 2021;20(11):1497–1545.
18. Edwards JE. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia : Elsevier; 2015.
19. Mayer FL, Wilson D, Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013;4(2):119–128.
20. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C, Pagotto A, Gonçalves-Bradley DC, et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2023;78(7):1569–1585.
21. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S79–S94.
22. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess Mortality, Hospital Stay, and Cost Due to Candidemia: A Case-Control

- Study Using Data From Population-Based Candidemia Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):540–547.
23. Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Jørgensen KM, Barac A, Steinmann J, Toscano C, et al. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM Candida III study. *Journal of Infection* 2023;87(5):428–437.
 24. Kutlu M, Sayın-Kutlu S, Alp-Çavuş S, Öztürk ŞB, Taşbakan M, Özhak B, et al. Mortality-associated factors of candidemia: a multi-center prospective cohort in Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;41(4):597–607.
 25. Hsueh PR, Graybill JR, Playford EG, Watcharananan SP, Oh MD, Ja'alam K, et al. Consensus statement on the management of invasive candidiasis in Intensive Care Units in the Asia-Pacific Region. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(3):205–209.
 26. Redfield RR, Bunnell R, Ellis B, Kent CK, Leahy MA, Martinroe JC, et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia-Four Sites, Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board.*; 2019.
 27. Nascimento T, Inácio J, Guerreiro D, Diaz P, Patrício P, Proença L, et al. Enhancing ICU Candida spp. surveillance: a cost-effective approach focused on Candida auris detection. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1463456.
 28. Oyardi O, Demir ES, Alkan B, Komec S, Genc GE, Aygun G, et al. Phenotypic Investigation of Virulence Factors, Susceptibility to Ceragenins, and the Impact of Biofilm Formation on Drug Efficacy in Candida auris Isolates from Türkiye. *Journal of Fungi* 2023;9(10). doi:10.3390/jof9101026.
 29. KÖMEÇ S, KARABIÇAK N, CEYLAN AN, GÜLMEZ A, ÖZALP O. Three candida auris case reports from istanbul, turkey. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(3):452–460.
 30. Kurt AF, Kuskucu MA, Balkan İl, Baris A, Yazgan Z, Serife Oz A, et al. Candida auris Fungemia and a local spread taken under control with infection

- control measures: First report from Turkey. *Indian J Med Microbiol* 2021;39(2):228–230.
31. Bays DJ, Jenkins EN, Lyman M, Chiller T, Strong N, Ostrosky-Zeichner L, et al. Epidemiology of Invasive Candidiasis. *Clin Epidemiol* 2024;16:549–566.
 32. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35(2):389–413.
 33. Van De Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):453–459.
 34. Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NAR. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat Rev Microbiol* 2008;6(1):67–78.
 35. Omani LP, Mencacci A, Cenci E, Oberta Spaccapelo R, Toniatti C, Puccettifl P, et al. *Impaired Neutrophil Response and CD4 + T Helper Cell 1 Development in Interleukin 6-deficient Mice Infected with Candida albicans.*; 1996.
 36. Abe M, Kinjo Y, Koshikawa T, Miyazaki Y. *Basic Research on Candida Species: Disease Mechanism, Virulence, and Relationship with Environmental Factors.*
 37. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence* 2022;13(1):89–121.
 38. Musinguzi B, Obuku EA, Annet Kinengyere A, Ndagire R, Baguma A, Mwesigwa A, et al. Prevalence of Oropharyngeal Candidiasis and distribution of *Candida* species among People Living with Human Immunodeficiency Virus in Africa: a systematic review and meta-analysis. doi:10.21203/rs.3.rs-4534730/v1.
 39. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol* 2019;13(1):25–32.
 40. Workowski KA, Bolan GA. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015*. [www.cdc.gov/std/treatment/resources.htm].
 41. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016;42(6):905–927.

42. Venugopal D, Husain K, Mustafa SA, Sabeen S. Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of Vulvovaginal Candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia. *Journal of Medical Mycology* 2021;31(2). doi:10.1016/j.mycmed.2020.101049.
43. Taudorf EH, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML. Cutaneous candidiasis – an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2019;33(10):1863–1873.
44. Gonzalez-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(1):3–12.
45. O'Donnell M, Eller AW, Waxman EL, Clancy CJ, Nguyen MH. Screening for Ocular Candidiasis Among Patients With Candidemia: Is It Time to Change Practice? *Clinical Infectious Diseases* 2022;75(6):1092–1096.
46. Jamil Y, Akinleye A, Mirzaei M, Lempel M, Farhat K, Pan S. Candida endocarditis: Update on management considerations. *World J Cardiol* 2023;15(10):469–478.
47. Odabasi Z, Mert A. Candida urinary tract infections in adults. *World J Urol* 2020;38(11):2699–2707.
48. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and candida albicans. *Cent European J Urol* 2015;68(1):96–101.
49. Gamaletsou MN, Rammaert B, Brause B, Bueno MA, Dadwal SS, Henry MW, et al. Osteoarticular Mycoses. *Clin Microbiol Rev* 2022;35(4). doi:10.1128/cmr.00086-19.
50. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2016;34:21–28.
51. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study. *Infect Dis Ther* 2022;11(2):827–840.
52. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology,

- outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015;41(9):1601–1610.
53. Graeter A, Lee D, Handley G, Baluch A, Klinkova O. Chronic disseminated candidiasis in a patient with acute leukemia - an illustrative case and brief review for clinicians. *BMC Infect Dis* 2024;24(1). doi:10.1186/s12879-024-09172-9.
 54. Chen CY, Cheng A, Tien FM, Lee PC, Tien HF, Sheng WH, et al. Chronic disseminated candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis* 2019;19(1). doi:10.1186/s12879-019-4260-4.
 55. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky- Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2024;10(1). doi:10.1038/s41572-024-00503-3.
 56. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730–737.
 57. Zhang AY, Shrum S, Williams S, Petnic S, Nadle J, Johnston H, et al. The changing epidemiology of candidemia in the united states: Injection drug use as an increasingly common risk factor-active surveillance in selected sites, united states, 2014-2017. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(7):1732–1737.
 58. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the missing 50% of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(9):1284–1292.
 59. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of Candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011;49(8):2879–2883.
 60. Alves J, Alonso-Tarrés C, Rello J. How to Identify Invasive Candidemia in ICU—A Narrative Review. *Antibiotics* 2022;11(12). doi:10.3390/antibiotics11121804.
 61. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. *b-d-Glucan as a Diagnostic Adjunct for Invasive Fungal Infections: Validation,*

- Cutoff Development, and Performance in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome.*; 2004. [<http://cid.oxfordjournals.org/>].
62. Wheat LJ. Approach to the Diagnosis of Invasive Aspergillosis and Candidiasis. *Clin Chest Med* 2009;30(2):367–377.
 63. Posteraro B, Tumbarello M, De Pascale G, Liberto E, Vallecoccia MS, De Carolis E, et al. (1,3)- β -d-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: An observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71(8):2262–2269.
 64. Klis FM. *Review: Cell Wall Assembly in Yeast.*; 1994.
 65. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6). doi:10.1186/cc9365.
 66. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70(8):2354–2361.
 67. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, Judson MA, Kontoyiannis DP, Thompson GR, et al. Detecting Infections Rapidly and Easily for Candidemia Trial, Part 2 (DIRECT2): A Prospective, Multicenter Study of the T2Candida Panel. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(11):1678–1686.
 68. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, Richtmann R, de Queiroz-Telles F, Salles MJC, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2013;17(3):283–312.
 69. Vanzolini T, Magnani M. Old and new strategies in therapy and diagnosis against fungal infections. *Appl Microbiol Biotechnol* 2024;108(1). doi:10.1007/s00253-023-12884-8.
 70. Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal agents. *Medical Journal of Australia* 2007;187(7):404–409.

71. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE. *Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis*. [<http://cid.oxfordjournals.org/>].
72. Grover N. Echinocandins: A ray of hope in antifungal drug therapy. *Indian J Pharmacol* 2010;42(1):9–11.
73. Spampinato C, Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: Traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int* 2013;2013. doi:10.1155/2013/204237.
74. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J* 2021;51(S7):89–117.
75. Cortés JCG, Curto MÁ, Carvalho VSD, Pérez P, Ribas JC. The fungal cell wall as a target for the development of new antifungal therapies. *Biotechnol Adv* 2019;37(6). doi:10.1016/j.biotechadv.2019.02.008.
76. Willinger B. *Laboratory Diagnosis and Therapy of Invasive Fungal Infections*.; 2006.
77. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. *Clinical Significance of Nephrotoxicity in Patients Treated with Amphotericin B for Suspected or Proven Aspergillosis*.; 1999. [<http://cid.oxfordjournals.org/>].
78. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14. doi:10.3389/fcimb.2024.1256158.
79. Safdar A, Ma J, Saliba F, Dupont B, Wingard JR, Hachem RY, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: A review and meta-analysis. *Medicine* 2010;89(4):236–244.
80. Sanglard D, Odds FC. *Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences*.; 2002. [<http://infection.thelancet.com>].
81. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases

- 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18(SUPPL.7):19–37.
82. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640–3645.
 83. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2019;25(10):1200–1212.
 84. Wolfgruber S, Sedik S, Klingspor L, Tortorano A, Gow NAR, Lagrou K, et al. Insights from Three Pan-European Multicentre Studies on Invasive Candida Infections and Outlook to ECMM Candida IV. *Mycopathologia* 2024;189(4). doi:10.1007/s11046-024-00871-0.
 85. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10(1):95–105.
 86. Li K, Yang X, Li L, Zhi L. Candidaemia: A 9-Year Retrospective Analysis of Epidemiology and Antimicrobial Susceptibility in Tertiary Care Hospitals in Western China. *Infect Drug Resist* 2024;Volume 17:3891–3900.
 87. Milazzo L, Peri AM, Mazzali C, Grande R, Cazzani C, Ricaboni D, et al. Candidaemia Observed at a University Hospital in Milan (Northern Italy) and Review of Published Studies from 2010 to 2014. *Mycopathologia* 2014;178(3–4):227–241.
 88. Matos T, Lejko Zupanc T, Skofljanec A, Jazbec A, Matos E, Maver Vodičar P, et al. Candidaemia in Central Slovenia: A 12-year retrospective survey. *Mycoses* 2021;64(7):753–762.
 89. Klingspor L, Ullberg M, Rydberg J, Kondori N, Serrander L, Swanberg J, et al. Epidemiology of fungaemia in Sweden: A nationwide retrospective observational survey. *Mycoses* 2018;61(10):777–785.
 90. Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care* 2020;10(1). doi:10.1186/s13613-020-00755-8.

91. Aydın S, Derin O, Sahin M, Dinleyici R, Yilmaz M, Ceylan B, et al. Epidemiology of Nosocomial Candidemia, Mortality, and Antifungal Resistance: 7-Year Experience in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2022;75(6):597–603.
92. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses* 2017;60(3):198–203.
93. Li Y, Gu C, Yang Y, Ding Y, Ye C, Tang M, et al. Epidemiology, antifungal susceptibility, risk factors, and mortality of persistent candidemia in adult patients in China: a 6-year multicenter retrospective study. *BMC Infect Dis* 2023;23(1). doi:10.1186/s12879-023-08241-9.
94. Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10(7). doi:10.1136/bmjopen-2019-036452.
95. Kim JH, Suh JW, Kim MJ. Epidemiological trends of candidemia and the impact of adherence to the candidemia guideline: Six-year single-center experience. *Journal of Fungi* 2021;7(4). doi:10.3390/jof7040275.
96. Yeşilkaya A, Azap Ö, Aydın M, Akçıl Ok M. Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014. *Mycoses* 2017;60(7):433–439.
97. Bourassa-Blanchette S, Biesheuvel MM, Lam JC, Kipp A, Church D, Carson J, et al. Incidence, susceptibility and outcomes of candidemia in adults living in Calgary, Alberta, Canada (2010–2018). *BMC Infect Dis* 2023;23(1). doi:10.1186/s12879-023-08050-0.
98. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(4):323–331.
99. Kutlu M, Sayın-Kutlu S, Alp-Çavuş S, Öztürk ŞB, Taşbakan M, Özhak B, et al. Mortality-associated factors of candidemia: a multi-center prospective cohort in Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;41(4):597–607.

100. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clinical Microbiology and Infection* 2014;20(4). doi:10.1111/1469-0691.12380.
101. Jia X, Li C, Cao J, Wu X, Zhang L. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2018;37(9):1717–1724.
102. Ala-Houhala M, Valkonen M, Kolho E, Friberg N, Anttila VJ. Clinical and microbiological factors associated with mortality in candidemia in adult patients 2007–2016. *Infect Dis* 2019;51(11–12):824–830.
103. Cohen N, Orenbuch-Harroch E, Olshtain-Pops K, Lachish T, Korem M. Epidemiology, Clinical Characteristics and Risk Factors for Severity of Chronic Disseminated Candidiasis in Jerusalem, Israel. *Mycopathologia* 2023;188(6):873–883.
104. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. *BMC Infect Dis* 2020;20(1). doi:10.1186/s12879-020-05238-6.
105. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Chest*. Vol 161. Elsevier Inc.; 2022:345–355.
106. Bilgin MK, Talan L, Evren E, Altıntaş ND. Retrospective Evaluation of Risk Factors for Invasive *Candida* Infections in a Medical Intensive Care Unit. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology* 2022;4(1):62–71.
107. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, ed. *New England Journal of Medicine* 2015;373(15):1445–1456.
108. Agnelli C, Valerio M, Bouza E, Us Guinea J, Sukiennik T, Guimar~ T, et al. Prognostic factors of *Candida* spp. bloodstream infection in adults: A nine-year retrospective cohort study across tertiary hospitals in Brazil and Spain Articles Research in context. *www.thelancet.com* 2022. doi:10.1016/j.

109. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, Aldabbagh T, Toledo A, Ntinika P, et al. Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study in Two Tertiary Care Centers. *J Intensive Care Med* 2020;35(6):542–553.
110. Jung IY, Jeong SJ, Kim YK, Kim HY, Song YG, Kim JM, et al. A multicenter retrospective analysis of the antifungal susceptibility patterns of *Candida* species and the predictive factors of mortality in South Korean patients with candidemia. *Medicine (United States)* 2020;99(11):E19494.
111. Giacobbe DR, Maraolo AE, Simeon V, Magnè F, Pace MC, Gentile I, et al. Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans *Candida* species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Mycoses* 2020;63(4):334–342.
112. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, risk factors and outcomes of *Candida albicans* vs. non-albicans candidaemia in adult patients in Northeast China. *Epidemiol Infect* 2019;147. doi:10.1017/S0950268819001638.
113. Qiao Y, Tao Z, Hao F, Huang Y, Sun H, Guo P. Epidemiological Characteristics, Antifungal Susceptibility, Risk Factors, and Outcomes of *Candida* Bloodstream Infection: A Ten-Year Surveillance in a Teaching Hospital in China. *Infect Drug Resist* 2023;16:4769–4778.
114. Chen XC, Xu J, Wu DP. Clinical characteristics and implications of mixed candida/bacterial bloodstream infections in patients with hematological diseases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020;39(8):1445–1452.
115. Liu F, Shao X, Dong Z, Tang K, Zhong L, Xu W, et al. Clinical characteristics and prognostic risk factors of candidemia in non-neutropenic patients: a retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2023;42(11):1389–1394.
116. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Risk factors for and clinical implications of mixed *Candida*/bacterial bloodstream infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2013;19(1):62–68.
117. Zhong L, Zhang S, Tang K, Zhou F, Zheng C, Zhang K, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed *Candida albicans*/bacterial

- bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 2020;20(1). doi:10.1186/s12879-020-05536-z.
118. Kutlu M, Sayın-Kutlu S, Alp-Çavuş S, Öztürk ŞB, Taşbakan M, Özhak B, et al. Mortality-associated factors of candidemia: a multi-center prospective cohort in Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;41(4):597–607.
 119. Vázquez-Olvera R, Volkow P, Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P. Candida bloodstream infection in patients with cancer: A retrospective analysis of an 11-year period. *Rev Iberoam Micol* 2023;40(1):3–9.
 120. Zhong L, Dong Z, Liu F, Li H, Tang K, Zheng C, et al. Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of patients with mixed Candida/bacterial bloodstream infections: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2022;21(1). doi:10.1186/s12941-022-00538-y.
 121. Kim SH, Mun SJ, Kang JS, Moon C, Kim HT, Lee HY. Multifaceted Evaluation of Antibiotic Therapy as a Factor Associated with Candidemia in Non-Neutropenic Patients. *Journal of Fungi* 2023;9(2). doi:10.3390/jof9020270.
 122. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. 751-758 C).; 1994.
 123. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2007;26(4):271–276.
 124. YEŞİLBAĞ Z, TEKDOŞ ŞEKER Y, AVCI K, ŞENOĞLU S, ÇUKUROVA Z, HERGÜNSEL GO. Changing epidemiology and risk factors for candidemia in critically ill patients. *Journal of Surgery and Medicine* 2021;5(1):97–102.
 125. Giacobbe DR, Asperges E, Cortegiani A, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, et al. Performance of existing clinical scores and laboratory tests for the diagnosis of invasive candidiasis in critically ill, nonneutropenic, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *Mycoses* 2022;65(12):1073–1111.
 126. Vannini M, Emery S, Lieutier-Colas F, Legueult K, Mondain V, Retur N, et al. Epidemiology of candidemia in NICE area, France: A five-year study of

- antifungal susceptibility and mortality. *Journal of Medical Mycology* 2022;32(1). doi:10.1016/j.mycmed.2021.101210.
127. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe* 2023;4(6):e470–e480.
 128. Kazak E, Akin H, Ener B, Sığırlı D, Özkan, Gürcüoğlu E, et al. An investigation of *Candida* species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses* 2014;57(10):623–629.
 129. Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Çopur Ş. Distribution and Susceptibilities of Pathogens causing Candidemia: Should Empirical Antifungal Treatment Policy Be Changed in Our Hospital? *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2021. doi:10.5222/tmcd.2021.28291.
 130. Dalyan Cilo B, Agca H, Ener B. Identification of *Candida parapsilosis* Complex Strains Isolated from Blood Samples at Species Level and Determination of Their Antifungal Susceptibilities. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2019. doi:10.5222/tmcd.2019.061.
 131. Tokano M, Tarumoto N, Sakai J, Imai K, Koizumi S, Karaushi H, et al. Multicenter Study of the Effectiveness of Antifungal Stewardship Team Intervention for Candidemia in Japan in 2008–2021. *Infect Dis Rep* 2024;16(2):356–366.
 132. Kang SJ, Kim SE, Kim UJ, Jang HC, Park KH, Shin JH, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia. *Journal of Infection* 2017;75(3):246–253.
 133. Ala-Houhala M, Anttila VJ. Persistent vs non-persistent candidaemia in adult patients in 2007-2016: A retrospective cohort study. *Mycoses* 2020;63(6):617–624.
 134. Chen M, Hu D, Li T, Zheng D, Liao W, Xia X, et al. The Epidemiology and Clinical Characteristics of Fungemia in a Tertiary Hospital in Southern China: A 6-Year Retrospective Study. *Mycopathologia* 2023;188(4):353–360.
 135. Mazzanti S, Brescini L, Morroni G, Orsetti E, Pocognoli A, Donati A, et al. Candidemia in intensive care units over nine years at a large Italian university

- hospital: Comparison with other wards. *PLoS One* 2021;16(5 May). doi:10.1371/journal.pone.0252165.
136. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1739–1746.
 137. Chen YC, Ho MW, Chao WC, Chang CC. Different epidemiological characteristics between patients with non-hospital-onset and hospital-onset candidemia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 2023;151. doi:10.1017/S0950268823000894.
 138. Pieralli F, Dentali F, Giusti M, Ciarambino T, Mazzone A, Concia E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of patients with invasive candidiasis hospitalized in Internal Medicine Units: findings from a registry by the Italian Scientific Society FADOI. *Infection* 2021;49(2):277–285.
 139. Bienvenu AL, Pradat P, Guerin C, Aubrun F, Fellahi JL, Friggeri A, et al. Evaluation of first-line therapies for the treatment of candidemia in ICU patients: A propensity score analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;93:15–21.
 140. Kauffman CA. Complications of Candidemia in ICU Patients: Endophthalmitis, Osteomyelitis, Endocarditis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(5):641–649.
 141. Mohr A, Simon M, Joha T, Hanses F, Salzberger B, Hitzenbichler F. Epidemiology of candidemia and impact of infectious disease consultation on survival and care. *Infection* 2020;48(2):275–284.
 142. Dalla Lana DF, Falci DR, Sanha V, Jaskulski Filho SD, Schuch F, Pasqualotto AC. Candidaemia Mortality Has not Changed Over the Last 2 Decades in Brazil. *Mycopathologia* 2020;185(4):685–690.
 143. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, Barac A, Steinmann J, Siváková A, et al. Attributable mortality of candidemia – Results from the ECMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *Journal of Infection* 2024;89(3). doi:10.1016/j.jinf.2024.106229.
 144. Xiao Z, Wang Q, Zhu F, An Y. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critically ill patients: A retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in

- China. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8(1). doi:10.1186/s13756-019-0534-2.
145. Araujo JM, de Almeida Junior JN, Magri MMC, Costa SF, Guimarães T. Epidemiological Assessment and Risk Factors for Mortality of Bloodstream Infections by *Candida* sp. and the Impact of the COVID-19 Pandemic Era. *Journal of Fungi* 2024;10(4). doi:10.3390/jof10040268.
146. Alkhalifa W, Alnimr A, Alhawaj H, Alamri A, Alturki F, Alshahrani M. Clinical and Microbiological Characteristics of Candidemia Cases in Saudi Arabia. *Infect Drug Resist* 2023;16:4489–4503.
147. *Analysis of candidemia cases in a city hospital during the COVID-19 pandemic.* [<https://jasp-stats.org>].
148. Sönmez M. *Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde Tespit Edilen Kandidemi Vakalarının Prospektif Takibi (Tıpta Uzmanlık Tezi)*. İstanbul; 2023.
149. Çiçek Kolak Ç. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Yetişkin Hastalarda Kandidemi Olgularının Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri, Antifungal Duyarlılıkları Ve Mortalite Açısından Farklılıklarının Saptanması (Tıpta Uzmanlık Tezi). 2016.
150. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses* 2021;64(9):1083–1091.
151. Bašková L, Buchta V. Laboratory diagnostics of invasive fungal infections: An overview with emphasis on molecular approach. *Folia Microbiol (Praha)* 2012;57(5):421–430.
152. Alves PGV, Melo SGO, Bessa MA de S, Brito M de O, Menezes R de P, de Araújo LB, et al. Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020;53:1–5.
153. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: A patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(8):1110–1122.

154. Nucci M, Braga PR, Nouér SA, Anaissie E. Time of catheter removal in candidemia and mortality. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2018;22(6):455–461.
155. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C, Raviolo S, Fossati L, Montrucchio C, et al. The effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in internal medicine wards. *PLoS One* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0125149.
156. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, De Florentiis D, Sartor A, Scarpato C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: A five year single centre study. *PLoS One* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0127534.
157. Lausch KR, Søgaard M, Rosenvinge FS, Johansen HK, Boysen T, Røder BL, et al. Treatment of candidemia in a nationwide setting: Increased survival with primary echinocandin treatment. *Infect Drug Resist* 2018;11:2449–2459.
158. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Shimizu H, Ide K, Sugiyama Y, et al. Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A multicenter study. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2019;25(5):341–345.
159. Pallotta F, Brescini L, Ianovitz A, Luchetti I, Franca L, Canovari B, et al. The Clinical Characteristics of Bloodstream Infections Due to Candida spp. in Patients Hospitalized in Intensive Care Units during the SARS-CoV-2 Pandemic: The Results of a Multicenter Study. *Journal of Fungi* 2023;9(6). doi:10.3390/jof9060642.
160. Nieto MC, Tellería O, Cisterna R. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: Epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81(1):34–40.