



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARIN KANDİDA ENFEKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Çapar

Antalya,2024



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARIN KANDİDA ENFEKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Çapar

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Alper Köker

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya,2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim kıymetli ve danışman hoca Dr. Öğr. Üyesi Alper Köker'e teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Tezimin hazırlanma sürecinde gösterdiği rehberlik ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Nazan Ülgen Tekerek'e, Doç. Dr. Tuğçe Tural Kara'ya, Prof. Dr. Oğuz Dursun'a ve çalışmamda teşekkürlerin az kalacağı diğer üniversite hocalarımın da bana 4 yıllık üniversite hayatım boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teker teker teşekkürlerimi sunuyorum. Bu uzun yolculukta birlikte çalıştığım ve daima desteklerini yanımda hissettiğim tüm çalışma arkadaşlarıma, her daim beni destekleyen ve yanımda olan aileme, tüm sevgisini her zaman yanımda hissettiğim eşim, hayat arkadaşım ve çalışma arkadaşım Dr. Işın Senem Köşker Çapar'a teşekkür ederim.

İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tarihçe	2
2.2. Genel Özellikler.....	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Virölans faktörler.....	4
2.5. Patogenez.....	6
2.6. Risk Faktörleri	7
2.7. Kandida enfeksiyonları.....	8
2.7.1.Yüzeyel enfeksiyonlar:	8
2.7.2. İnvaziv Enfeksiyonlar	10
2.8.Kandida Enfeksiyonlarında Kültür ve Tanı	12
2.9. Tedavi	14
2.10. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane Enfeksiyonları	17
2.10.1 Tanım.....	17
2.10.2 Epidemiyoloji	17
2.10.3 Etyoloji	17
2.10.4 Tanı ve Tedavi	18
2.10.5. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Kandida Enfeksiyonları.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
ÖZET	46
ABSTRACT	48
KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS: Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu

ALP: Alkalen fosfataz

BOS: Beyin omurilik sıvısı

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EMB: Eozin metilen mavisi

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi

GVHD: Graft versus host hastalığı

HIV: *Human immunodeficiency virus*

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

MV: Mekanik ventilasyon

PPI: Proton pompası inhibitörü

PMNL: Polimorf nükleer lökositler

PRISM: *Pediatric risk of mortality*

RIA: *Radio-immunoassay*

SVK: Santral venöz kateter

TDP: Taze donmuş plazma

TPN: Total parenteral nütrisyon

VİS: Vazoaktif inotrop skor

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kandida etkenlerinin dağılımı	23
Şekil 2: Etkenin izole edildiği yer.....	23
Şekil 3: Verilen antifungal tedavi	24
Şekil 4: Kandida enfeksiyonu için risk faktörlerinin ROC eğrisi grafiği.	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tıbbi açıdan önemli kandidaların taksonomik sınıflandırılması.....	2
Tablo 2: İnvazif kandidiyazis tedavisinde kullanılan ajanlar	16
Tablo 3: Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet	22
Tablo 4: Çalışma grubunun altta yatan hastalıkları	25
Tablo 5: Çalışma grubunun yatış tanıları.....	25
Tablo 6: Kandida ve kontrol grubu için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması....	26
Tablo 7: Kandida ve kontrol grubu için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması....	26
Tablo 8: Kandida ve kontrol grubu için risk faktörleri karşılaştırılması.....	27
Tablo 9: Kandida ve kontrol grubu için kan ürünü transfüzyonlarının karşılaştırılması	28
Tablo 10: Kandida ve kontrol grubu için immünolojik risk faktörleri karşılaştırılması	28
Tablo 11: Kandida enfeksiyonu için risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi 1 ...	29
Tablo 12: Kandida enfeksiyonu için risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi 2...	30
Tablo 13: Kandida enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin ROC analizi sonuçları	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, dünya genelinde ve ülkemizde önemli ölüm ve hastalık nedenlerindendir ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) daha sık görülürler [1]. Fungal enfeksiyonlar, YBÜ'lerinde hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonları arasında dördüncü sırayı almaktadır. YBÜ'nde monomikrobiyal kan dolaşım enfeksiyonlarına bağlı ölümlerde ise ikinci sıradadır [2]. İnvaziv kandida enfeksiyonlarında mortalite yaklaşık %10 civarındadır. Kandidalar insanlarda en sık enfeksiyona yol açan fungal patojenlerdendir [3].

Kandidalar doğada oldukça yaygın bulunurlar. Aynı zamanda insan vücudunda deri, mukoza ve gastrointestinal sistemde normal flora üyesi olarak da bulunmaktadır [4]. Kandidalar cilt, boğaz, vajina gibi birçok farklı anatomik bölgeden izole edilebilir. Bu nedenle kandida enfeksiyonları genellikle endojen kaynaklıdır. Kandida çeşitli doku ve organlarda sınırlı lokal enfeksiyonlara yol açabileceği gibi ciddi invaziv ve sistemik enfeksiyonlara da yol açabilir [5].

Kandidemi, klinik olarak ateş veya hipotermi, taşikardi, hiperventilasyon, deri lezyonları, bilinç değişikliği gibi çeşitli semptomlarla kendini gösterebilir. Sepsis ve organ yetmezlikleri sıkça görülür. Tanısı ve tedavisi zor olan bir enfeksiyon türüdür [6]. Mortalitenin yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzaması ve tedavi maliyetinin artması gibi etkenlerden dolayı, kandidemiye yönelik erken tedavinin başlanması önemlidir. Bu nedenle, kandidemiye erken tanı konulması gerekmektedir.

Bu çalışma, 2019-2023 yılları arasında çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kandida enfeksiyonlarının sıklığını belirlemeyi ve bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında etkili olan risk faktörlerini saptamayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Mantarlar ve onların neden olduğu hastalıkları inceleyen bilim dalı olan mikoloji terimi, Yunanca "mykes" kelimesinden türetilmiştir, bu kelime "mantar" anlamına gelmektedir. Mantarların varlığı çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Örneğin, Galen, 1665'te pamukçuk olduğu düşünülen ağız içi lezyonlarını tanımlamıştır [7]. Galen bu lezyonları “ad aphthas albus” olarak tanımlamıştır [7]. Berkhout 1923'te *Candida albicans* tanımlamıştır. 1940'lı yıllarda antibiyotik kullanımının artması ile kandida enfeksiyonlarının klinik formları görülmeye başlanmıştır [8].

2.2. Genel Özellikler

Candida spp., çapı 4-6 mikrometre olan, bakterilerden farklı bir hücre duvarına sahip, oval şekilli tek hücreli organizmalardır. Tomurcuklanarak veya füzyon yoluyla ürerler. Özel bir besi yerine ihtiyaç duymadan kanlı agar, EMB agar gibi çeşitli agar yüzeylerinde ve kan kültürü şişelerinde kolaylıkla çoğalabilirler [9]. *Candida* spp., pH değeri 2 ile 8 arasında değişen ortamlarda ve 20-40°C aralığındaki sıcaklıklarda ürerler. Sabouraud dekstroza agar gibi besi yerlerinde (pH 5.5) 25-26°C veya 37°C'de, 2-3 gün içinde beyaz veya krem renkli, düzgün yüzeyli veya çukurlu koloniler oluştururlar. Kültür için alınan örneklerin hem 26°C hem de 37°C'de inkübe edilmesi durumunda, 37°C'de üreme olmaması saprofitliklerini belirten bir özelliktir. Patojen *Candida* spp.'lerin çoğu, hem 26°C hem de 37°C'de üreyebilir [9-11].

Tablo 1: Tıbbi açıdan önemli kandidaların taksonomik sınıflandırılması

Şube	<i>Ascomycota</i> şubesi
Alt Şube	<i>Saccharomycotina</i> alt şubesi
Sınıf	<i>Saccharomycetes</i> sınıfı
Takım	<i>Saccharomycetales</i> takımı
Aile	<i>Saccharomycetaceae</i> ailesi
Cins	<i>Candida</i>

Bu sınıflandırma gen analizleri sonucu tanımlanmıştır [5]

Kandida cinsi içerisinde çok çeşitli türler bulunmaktadır ve en az 200 tür tanımlanmıştır. Bunların sadece küçük bir kısmı insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. En sık izole edilen *Candida* spp. türleri arasında *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* ve *Candida tropicalis* bulunmaktadır. Daha az sıklıkla enfeksiyon etkeni olarak izole edilen türler ise *Candida kefyr*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*, *Candida stellatoidea* ve *Candida dubliniensis*'tir [9]. *Candida albicans*, bu türler arasında lokal ve sistemik enfeksiyonlara en sık neden olan ve klinik örneklerden en sık izole edilen türdür. Ancak, non-albicans olarak adlandırılan diğer türlerin sıklığı da artmaktadır [12].

2.3. Epidemiyoloji

Kandidalar, doğada toprakta, suda ve bitkilerde yaygın olarak bulunan organizmalardır. Bu maya mantarları aynı zamanda insan vücudunda çeşitli doku ve organlarda kommensal olarak bulunurlar. Bu nedenle, insanlardaki kandida enfeksiyonları, olguların çoğunda endojen kaynaklı olarak gelişir. Ancak, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, sağlık çalışanlarının elleri, kontamine infüzyon sıvıları, tıbbi cihazlar gibi ekzojen kaynaklar da etkili olabilir. Hastane enfeksiyonlarının gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri hastadan hastaya bulaşmadır, bu taşınmada bahsedilen ekzojen kaynaklar önemli bir rol oynar [8, 9].

Önemli mortalite ve morbidite nedeni olan mantar enfeksiyonlarının en sık nedeni *Candida* spp.'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde *Candida* spp. türleri kan dolaşımı enfeksiyonlarının 4. en sık etkenleridir [13, 14]. En yaygın olarak tespit edilen kandida enfeksiyonu türü *C. albicans* olmakla birlikte, son dönemlerde kandidiyazis vakalarında izole edilen türlerde bir çeşitlenme gözlemlenmektedir. *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* gibi albicans dışı *Candida* spp. türlerinde *C. albicans*'a kıyasla bir artış mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada, invaziv kandida enfeksiyonlarının yarısından fazlasında etken non-albicans *Candida* türleridir [14-16].

YBÜ'nde *Candida* spp. türleri içinde en sık görülen *C. albicans* (% 60-70)'tır. İkinci sıklıkta Güney Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da etken *C. parapsilosis* iken, Kuzey Avrupa, Amerika ve Kanada'da *C. glabrata*'dır [17-19]. Son yıllarda non-albicans türlerden *C. tropicalis* ile gelişen enfeksiyonlarda da artış olmuştur. Latin Amerika ve Asya-Pasifik bölgelerinde daha sık görülen *C. tropicalis* Türkiye'de de son yıllarda ikinci sıraya yükselmiştir. *C. albicans* en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemilerde non-albicans *Candida* türlerinin oranının artış göstermesinin en önemli nedeninin profilaktik ve ampirik olarak azol türevi antifungallerin kullanılması olduğu

belirtilmiştir [20]. Azol türevi ilaçların yaygın kullanımı *C. albicans* gibi daha duyarlı türlerin prevalansında azalmaya ve azoller için daha yüksek MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri gösteren *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi türlerde artmaya sebep olur [21].

2.4. Virülans faktörler

Patojenite, bir mikroorganizmanın hastalık yapma yeteneğini ifade eder. Patojen mikroorganizmaların hastalık yapma gücü ise virülans olarak bilinir. İnsan vücudunda bir enfeksiyonun başlaması için ilk adım, mikroorganizmanın vücuda girmesidir, ancak bu tek başına yeterli değildir. Patojen bir mantarın insan vücudunda enfeksiyon oluşturabilmesi için, konağın yanı sıra mantarın kendi virülans faktörleri de enfeksiyonun gelişiminde önemli bir rol oynar [22].

2.4.1. Konak hücre yüzeyine tutunma (adezyon):

Adezyon, mantar hücresi ile konak hücre arasındaki ilk etkileşim aşamasıdır. Kandidaların dokulara yerleşmesi ve enfekte alanlarda yayılması için öncelikle hücrelere tutunma yetenekleri kritiktir. Bu tutunma, kandida türlerinin çeşitli yüzey proteinleri ve yapısal bileşenler aracılığıyla gerçekleşir. *C. albicans*, adezyon yeteneği en yüksek olan türdür ve bu yeteneği enfeksiyon oluşumunda kritik bir rol oynar. Hücrelere tutunma aşamasında, konak hücrelerin yüzey özellikleri yanı sıra maya hücresinin yüzey hidrofobisitesi, adezinlerin varlığı, çeşitli hücresele reseptörlerin etkileşimi ve proteinlerin katkısı da önemlidir. Özellikle, *Candida* spp.'nin konak hücrelere yapışmasında etkili olan adhezin proteinleri, enfeksiyon oluşumunda kritik bir rol oynar. Bu nedenle, kandida enfeksiyonlarının gelişimini anlamak ve önlemek için adezyon sürecinin ayrıntılı olarak incelenmesi önemlidir [9, 22].

Mantar hücrelerinin konak hücre yüzeyine yapışmasında, spesifik ve non-spesifik mekanizmalar bulunmaktadır. Hidrofobik ve iyonik etkileşimler non-spesifiktir, yani herhangi bir özgül tanıma gerektirmezler. Ancak, tutunmada önemli rol oynayan spesifik mekanizmalar da mevcuttur. Bu mekanizmalar, ligand-reseptör etkileşimlerine dayanır ve çeşitli adezinler, proteinler ve bunlara özgü reseptörler arasındaki özgül etkileşimlere dayanır [23].

2.4.2. Maya-Hif dimorfizmi:

Bu özellik, özellikle *C. albicans* türleri gibi mayalarda gerçekleşen, tek hücreli maya formundan psödohif ve bazen gerçek hif morfolojisine dönüşüm olarak bilinen önemli bir virülans faktörüdür. Bu iki farklı yapısal form, mantarın çeşitli çevresel koşullara uyum sağlamasını ve hayatta kalma yeteneğini etkileyebilir. Bu dönüşümün ilk aşaması, germ tüp

oluşumudur [24]. Enfeksiyonun ilk basamağında *C. albicans*'ın maya formları yüzey epitel hücrelerinin içine girer. Dokuya yayılım aşamasında maya formu daha işlevseldir. Daha sonraki aşamalarda fagositoz yapan immün sistem hücrelerinin etkisinden kaçmak için hifal forma transforme olur. Hifa formdaki mantarlar fagositer hücreleri mekanik olarak lizise uğratarak kaçır ve diğer dokulara yayılır. İleri doku hasarına yol açma ve invazyonda hifal formlar daha etkilidir [22, 25].

2.4.3. Fenotipik değişim:

Kandida türleri, çevresel değişikliklere hızla uyum sağlayabilen ve çok çeşitli fenotipik özelliklere sahip olan mikroorganizmalardır. Bu fenotipik değişiklikler, tomurcuklanma ve hif oluşumu, proteolitik enzim salgılanması, hücre duvar glikoproteinlerinin ekspresyonu, nötrofillerin oluşturduğu oksidatif hasara direnç gösterme, antifungal duyarlılık ve direnç gibi bir dizi özellikte farklılıklar içerebilir. Bu değişiklikler, katı besi yerlerinde gözlemlenebilir ve genellikle hücre çoğalması ve büyümesi sırasında ortaya çıkar.

Özellikle, *C. albicans* gibi kandida türlerinde, bu fenotipik değişiklikler genellikle besi yerlerinde farklı görünümde koloniler oluşturarak kendini gösterir. Bu farklılıklar, kolonilerin morfolojisinde, büyüme hızında ve pigmentasyonunda ortaya çıkabilir. Bu fenotipik değişiklikler, genellikle mikroorganizmanın virülansını etkileyebilir ve enfeksiyon oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, bir *Candida* suşunun, farklı fenotiplere sahip olması, hastalık oluşturma yeteneğini etkileyebilir ve tedaviye direnç gelişimi gibi önemli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, kandida türlerinin fenotipik değişimlerinin, enfeksiyon patogeneziindeki karmaşık etkilerini anlamak ve yönetmek, klinik açıdan önemlidir [26, 27].

2.4.4. Biyofilm oluşumu:

Hastaların tedavi süreçlerinde sıklıkla kullanılan stent, şant, kateter, protezler gibi biyomateryaller, kandida türlerinin bu materyaller üzerinde kolonize olmasına ve biyofilm oluşturmaya ortam hazırlamaktadır. kandida türleri, biyofilm oluşturma kabiliyetleri ile bilinirler ve bu biyofilmler, mikroorganizmaların yoğun şekilde bir araya gelerek polisakkarit matrisler aracılığıyla yapıştığı, dirençli ve genellikle tedaviye karşı daha az hassas hale gelen yapılar oluşturur. Bu durum, özellikle uzun süreli kateter, stent ve benzeri cihazların kullanıldığı durumlarda, kandida enfeksiyonlarının sık görülmesine ve tedavi sürecini zorlaşmasına yol açabilir. Bu nedenle, bu tür biyomateryaller kullanıldığında, enfeksiyon riskine dikkat edilmesi ve biyofilm oluşumunun engellenmesi önemli bir husustur [28]. Kandidalar biyofilm

oluşturarak çevreden korunur, hücrelerin yüzeylerden kopmalarına engel olur, konak immün sistemine direnç gösterir ve antimikrobiyal ilaçların etkisini zorlaştırır [26, 27].

2.4.5. Fosfolipaz:

Fosfolipaz enzimi, hücre membranında bulunan fosfolipitleri parçalayarak dokulara invazyonun sağlanmasında kritik rol oynayan bir enzimdir. Bu enzimin aktivitesi, özellikle kandida türlerinin patojenitesinde önemli bir faktördür. Önceki çalışmalarda, fosfolipaz aktivitesinin sadece *C. albicans*'a özgü olduğu düşünülmüştür, ancak daha sonraki araştırmalar, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* gibi non-albicans türlerin de fosfolipaz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, kandida enfeksiyonlarının etkili bir şekilde tedavi edilmesi için bu enzimin aktivitesinin hedeflenmesi önemli olabilir [29].

2.4.6. Proteinaz:

Proteinaz enzimi, serum albumini, hemoglobin, kollajen, laminin ve immünoglobulin A gibi bir dizi proteinin hidrolizini gerçekleştirerek, özellikle *C. albicans* gibi kandida türlerinin dokulara invazyonunu kolaylaştıran bir enzimdir [30]. Proteinazlar, asidik ortamlarda etki gösterdikleri için genellikle "asit proteinaz" olarak adlandırılır ve yapısında bol miktarda aspartik asit içerdiği için de "aspartil proteinaz" olarak bilinirler. Bu enzimler, kandida türlerinin patojenitesinde önemli bir rol oynar ve enfeksiyon oluşumunda kritik bir faktör olarak kabul edilirler. Bu nedenle, proteinaz aktivitesinin inhibe edilmesi, kandida enfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir strateji olabilir [31].

2.5. Patogenez

Kandida enfeksiyonlarında, cilt bariyeri ve hücresel immünite, hastalığın seyrinde kritik bir rol oynar. Sağlam bir cilt, *Candida* spp. türlerinin invazyonunu engelleyen en etkili bariyerlerden biridir. Ancak, intravasküler kateter, ülserasyon, yanık gibi durumlar cildin kandidalara karşı geçirgen hale gelmesine neden olabilir. Konağın immünitesi, çeşitli immün hücrelerin katılımıyla sağlanır. Polimorf nükleer lökositler (PMNL), eozinofiller, trombositler, monositler, granülositler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve lenfositler gibi hücre tipleri, enfeksiyona karşı savunmada önemli roller üstlenir. PMNL'ler *Candida* spp.'ya, özellikle psödohiflere zarar verir ve blastosporları fagosite edip öldürür. Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AİDS) gibi hücresel immünite bozukluklarında, kandida mukoziti ve mukozal invazyon daha sık görülebilir. Mukozal bariyerlerin korunmasında CD4+ T lenfositlerinin, invazyona karşı korunmada ise nötrofillerin önemli bir rolü vardır [32, 33].

Humoral immüitenin kandida enfeksiyonlarındaki etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bazı gözlemler bu alandaki araştırmaları yönlendirmektedir. Örneğin, hipogamaglobülinemi ve immunglobulin A eksikliği olan kişilerde ciddi mantar enfeksiyonlarına daha az rastlanmıştır. Bununla birlikte, yaygın kandidiyaziste immunglobulin G (IgG) yüksek titrelerde saptanmıştır. Kompleman sistemleri, in vitro ortamda *C. albicans* blastosporlarının optimal opsonizasyonu için gereklidir. Bu da kompleman sisteminin kandida enfeksiyonlarındaki önemini vurgular. *C. albicans*'ın biyofilm oluşturma yeteneği, kandidiyazis patogenezi ve kolonizasyonunda önemli bir rol oynar. Biyofilm oluşturma, kandida enfeksiyonlarının kronikleşmesine ve tedavi direncinin gelişmesine neden olabilir [32-34].

2.6. Risk Faktörleri

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuk yoğun bakım ünitelerinde, sıklıkla görülen enfeksiyonların arasında, hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları, üçüncü sırayı tutan bir patojen olarak öne çıkmaktadır. Bu durum, çocuk yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ve tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur [35, 36]. Kandida enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatır, tedavi masraflarını artırır ve yüksek mortaliteyle ilişkilendirilir [37-39]. Kandida enfeksiyonları için birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

- Uzamış ÇYBÜ yatışı
- Mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon
- Santral venöz kateter (SVK)
- İdrar kateteri
- Periton diyalizi kateteri
- Total paranteral beslenme (TPN)
- Daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Hemodiyaliz
- Uzun süreli antimikrobiyal ajan kullanımı, karbapenem veya vankomisine maruz kalma
- Pediatrik Ölüm Riski skoru
- Malignite
- ÇYBÜ öncesi hastanede yatış süresi ≥ 15 gün
- Trombositemi Konjenital Kalp Cerrahisi için Risk Ayarlaması (RACHS- 1) kategorisi ≥ 3
- Asit baskılama tedavisi

- İmmün yetmezlik
- Nötropeni
- Kemik iliği transplantasyonu
- *Candida* türleri ile önceden kolonizasyon.
- Kortikosteroidler
- Kan transfüzyonları
- Yakın zamanda geçirilmiş ameliyat
- Erken doğum
- Konjenital anomaliler
- H2 reseptör antagonistleri
- Tünelli SVK,
- Önceki kan dolaşımı enfeksiyonları
- Gastrointestinal patoloji

Gibi risk faktörleridir. Bu risk faktörleri çeşitli oranlarda kandida enfeksiyonu gelişiminde etkili olmaktadır [1, 39-42].

2.7. Kandida enfeksiyonları

Kandidaların neden olduğu enfeksiyonlar, genellikle yüzeysel ve invaziv enfeksiyonlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Yüzeysel enfeksiyonlar genellikle cilt, ağız mukozası, vajina gibi vücudun dış yüzeylerinde ortaya çıkar ve çoğunlukla hafif seyreder. Bunlar, pamukçuk gibi yaygın görülen enfeksiyonlar arasındadır. Öte yandan, invaziv enfeksiyonlar, kandida türlerinin derin dokulara veya vücut içine yayıldığı ciddi durumları ifade eder. Bu tür enfeksiyonlar genellikle bağışıklık sisteminin zayıfladığı veya invazyonu kolaylaştıran diğer risk faktörlerinin bulunduğu kişilerde görülür. İnvaziv kandida enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları, sistemik kandidiyazis ve derin organ enfeksiyonları gibi yaşamı tehdit edici durumlar olabilir. Bu enfeksiyonlar, genellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ve uzun süreli antibiyotik veya immünsüpresif tedavi alan kişilerde daha yaygındır.

2.7.1.Yüzeysel enfeksiyonlar:

Vücutta birçok deri ve mukozayı tutan çoğunlukla konak florasından kaynaklanan enfeksiyonlardır.

2.7.1.1. Orofaringeal Kandidiyazis ve Pamukçuk:

Psödomembranöz kandidiyazis, eritematöz (atrofik) kandidiyazis ve hiperplastik kandidiyazis olmak üzere üç farklı formda ortaya çıkar. Sağlıklı bebeklerin yaklaşık %2-5'inde

görülebılır. Nadiren, yenidoğan bebeklerde ilk haftalarda ortaya çıkabilir, özellikle annede vulvovajinal kandidiyazis varsa bu durum daha olasıdır. Genellikle doğumun sekizinci gününden sonra gelişmeye başlar ve 6. ile 9. aylar arasında görülme sıklığı azalır. Astım ve rinit gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisi için inhaler kortikosteroid kullanan çocuklarda, antibiyotik, kemoterapi, radyoterapi veya HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu gibi durumlarda da görülebilir. Psödomembranöz form, en sık görülen formdur, yanak içi mukoza, damak, dil veya ağız arka bölgesinde, kırmızı bir zemin üzerinde beyaz renkte kalın bir plak şeklinde görülür. Plak, kolayca çıkarılabilecek bir tabaka oluşturur ve altında kızarıklık bulunur. Atrofik ve kronik hiperplastik formlar, çocuklarda nadir görülür. Enfeksiyon bazen tamamen asemptomatik olabilir, ancak bebek rahatsızlık hissiyle beslenmeyi reddedebilir [43, 44].

2.7.1.2. Kandida Özofajiti

Bu hastalarda sıklıkla odinofaji (yutma sırasında ağrı), disfaji (yutma güçlüğü), retrosternal yanma ve ağrı gibi semptomlar görülür. Özofagus mukozasına yerleşen mayalar, genellikle ağız sekresyonları aracılığıyla buraya ulaşır. Özellikle AIDS ile sıklığı artmıştır. Bununla birlikte, AIDS dışında immün sistemi zayıflatan çeşitli durumlarda da görülme olasılığı artar. Organ nakli yapılan hastalarda, kanserli hastalarda, kemoterapi ve lokal radyoterapi alan hastalarda, kortikosteroid kullananlarda daha sık görülebilir. Endoskopik incelemede özofagusta yama şeklinde beyaz plaklar görülebilir. Tanı genellikle bu bölgelerden alınan örneklerin patolojik incelemesi ve kültürde üretilmesi ile kesinleştirilir [9, 24]

2.7.1.3. Kandida Vulvovajiniti ve Balanit:

Vulvovajiniti olan hastalarda sıklıkla vulva ve vajen bölgesinde kaşıntı, beyaz renkli vajinal akıntı, idrar yaparken yanma ve ağrı gibi semptomlar bulunur. Muayenede vulva bölgesi ve labiumlar eritemlidir. Balanit (penil kandidiyaz) üriner kateterizasyon süresi uzun olan hastalarda görülür. Hastalarda sıklıkla glans peniste ağrı ve hassasiyet şikayetleri bulunur. Muayenede glans peniste yaygın kızarıklık ve makülopapüler döküntü izlenir [12].

2.7.1.4. Onikomikoz ve Paronişi:

Candida spp. paronişi vakalarının sık görülen etkenlerinden biridir. Tırnak çevresindeki dokularda lokalize bir inflamatuvar reaksiyona yol açar. Klinik belirtileri; kızarıklık, şişlik ve ağrıdır. Hastaların tırnak etrafındaki bölgeden alınan örneklerde *Candida* spp.'nin izole edilmesi sıkça gözlemlenir. Kandidaya bağlı paronişi, genellikle nemli bir ortamda gelişme

eğilimindedir, çünkü nemli koşullar kandidanın çoğalmasını kolaylaştırabilir ve enfeksiyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir [45].

2.7.1.5. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis:

Konağın bağışıklık sisteminin yetersizliğine bağlı olarak, deri, oral mukoza ve tırnaklarda yaygın ve dirençli kandida enfeksiyonları görülebilir [43]. Çocukluk çağında genellikle üç yaşın altında görülür. Önce ağız içi lezyonlar ve diaper dermatit görülür. Bunu angüler keilit, onikomikoz ve paronişi, vulvovajinit ve kutanöz lezyonlar izler. Kutanöz lezyonlar eritemli, serpiginoz, üzerinde deskuamasyon olan plaklar şeklinde görülebilir [46].

2.7.2. İnvaziv Enfeksiyonlar

2.7.2.1. Dissemine Kandidiyazis ve Kandidemi

Candida spp.'nin kan dolaşımında yayılmasını ifade eder. Bu durum, kandidanın kan kültürlerinde üremesi ile tespit edilir ve kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olur. Ateş bu durumun en belirgin semptomudur. Kandidemiye bağlı ölüm oranı %40'ların üzerine çıkabilir. Kandidemi, farklı varyasyonlarda görülebilir: Vasküler kateterlerle ilişkili olan kateter ilişkili kandidemi, vücudun çeşitli bölgelerine yayılan akut dissemine kandidiyazis, derin organlara yayılan kronik dissemine kandidiyazis (hepatosplenik kandidiyazis) ve iç organlarda gelişen derin organ kandidiyazisi şeklinde dört ana formda karşımıza çıkar. [9, 24].

Dissemine kandidiyazis özellikle aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı ve uzun süre yoğun bakımda kalan yenidoğanlarda sıklıkla ortaya çıkar. Entübasyon gereksinimi duyanlar, uzun süreli santral venöz kateterizasyon uygulananlar, total parenteral beslenme (TPN) tedavisi alanlar ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alanlar, kandidemi riskinin arttığı popülasyonlar olarak tanımlanmaktadır. [9]. Kronik dissemine kandidiyazis, özellikle onkolojik patolojilere sahip hastalarda, nötroopenik dönemlerde tipik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu evrede, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen persistan ateş gözlenir. Bu hastalarda, nötrofil seviyeleri normal değerlere ulaşsa bile, dirençli ateş, beslenme güçlüğü ve kilo kaybı gibi semptomlarla karşılaşılmaya devam edilir. Klinik şikayetler arasında yaygın olarak karın ağrısı bulunur. Fizik muayenede hepatosplenomegali saptanabilir. Laboratuvar analizlerinde alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde yükselme gözlemlenebilir. Abdominal bilgisayarlı tomografi incelemeleri, karaciğer ve dalakta lezyonlar saptanabilir. Kan kültürleri çoğu kez negatif sonuçlar verse de tanı esas olarak biyopsi yoluyla konulur. Bu süreç hem tanısal hem de

tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. [9, 24, 36].

2.7.2.2. Renal ve Üriner Sistem Kandidiyazisi:

Kandidüri, çocuk yoğun bakım ünitelerinde yatan ve özellikle idrar sondası ile izlenen hastalarda oldukça sık rastlanan bir durumdur. Yoğun bakım hastalarının alınan idrar örneklerinden sık izole edilen patojenlerden biri kandida türleridir. Renal kandidiyazis ise daha nadir olarak apse oluşumu veya fungus topu şeklinde görülebilir. [9, 12].

2.7.2.3. Akciğer Kandidiyazisi:

Kandidalar, trakeal aspirat ve balgamdan alınan örneklerde sıklıkla bulunabilir. Ancak, bunların çok azı klinik açıdan önemli bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Kandida pnömonisi tanısı için özgü bir radyolojik bulgu bulunmamakla birlikte, balgam veya aspirattan kandida türlerinin izole edilmesi tanı koymak için yeterli değildir. Kandida pnömonisinin en güvenilir tanı yöntemi, bronkoskopik girişimle elde edilen doku biyopsisinin histopatolojik incelemesinde mantarın dokuya invazyonun görülmesidir.[45].

2.7.2.4. Osteomyelit ve Artrit:

Osteomyelit ve artrit, kandidiyazisin ender görülen tiplerindendir. Kandideminin ileri bir komplikasyonu olarak kabul edilebilirler. En sık belirti lokal ağrıdır. Kan kültürleri genellikle pozitif sonuç vermez. İlgili bölgeden alınan örneklerin kültürü ve histopatolojisi tanıda yardımcı olur [12, 45].

2.7.2.5. Peritonit:

Kandidalar gastrointestinal sistem florasında bulunan organizmalardır. Bu nedenle peritonit genellikle operasyon veya travma sonrası gelişen bağırsak perforasyonu nedeniyle gelişir ve sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte bulunur. Kandida peritonitinin semptomları spesifik olmayıp ateş, abdominal gerginlik ve ağrıdır. Periton diyalizi yapan hastalarda da batın içi müdahalelere bağlı olarak nadiren kandida peritoniti gelişebilir [5, 12].

2.7.2.6. Endokardit:

Kandidalar, kalpte endokard, miyokard ve perikardı etkileyebilir. Kalp kapak anomalisi, yapay kapak, damar içi ilaç kullanımı ve uzun süreli intravasküler kateter kullanımı gibi faktörler, kandida etkenli endokarditler için risk faktörleri arasında sayılabilir. Kandidaya bağlı

miyokardit genellikle yaygın enfeksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve hematojen yolla miyokarda yerleşir. Miyokartta mikroabseler oluşturabilir [24, 47].

2.7.2.7. Menenjit:

Kandida menenjit tanısı, klinik pratikte zorluklar içerebilir. Bu nedenle, uygun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen menenjit ön tanılı hastalar ve nörolojik semptomları bulunan hastalarda dissemine kandidiyazis ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) protein seviyelerinde artış, glukoz düzeylerinde normalden düşük değerler ve nötrofil veya lenfosit sayısında yükselme gibi laboratuvar bulguları gözlenebilir. *Candida spp.*'nin BOS kültüründe üremesi tanıyı kesinleştirir [24].

2.7.2.8. Endoftalmit:

Dissemine kandidiyazisin bir parçası olarak veya travma ve cerrahi sonrası doğrudan inokülasyon yoluyla hematojen yayılabilir. İlk olarak koryoretinit gelişir ve daha sonra vitreous humora yayılarak endoftalmiyi tetikler. Muayenede, sarı-beyaz renkli koryoretinal ve vitreoretinal lezyonlar gözlenebilir. Kandida, kan veya vitreus sıvısından izole edilebilir. Tedavisi zorlu olup, komplikasyon riski yüksektir [36, 45].

2.8.Kandida Enfeksiyonlarında Kültür ve Tanı

Çocukluk çağındaki her enfeksiyonda olduğu gibi, mantar enfeksiyonlarında da klinik belirtilerin yanı sıra laboratuvar değerlerinin titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir. Mantar enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda doğru tanı koymak için uygun zamanda ve uygun yerden uygun örneklerin alınması kritiktir. Tanı aşamasında mikroskopik inceleme ve kültür sonuçları önemli bir yer tutar, bunun yanı sıra serolojik testler ve özgül nükleik asit analizleri de tanı sürecine ışık tutabilir. Bu çeşitlilik, doğru tanı koymak ve etkili tedavi planı oluşturmak için gereklidir [48].

2.8.1. Direkt Mikroskopik İnceleme ve Üreme:

Candida spp. türleri, hastadan alınan herhangi bir örnekten üretilir. Bu üreme, aktif bir enfeksiyonun göstergesi olabileceği gibi kontaminasyon veya kolonizasyonun bir işareti de olabilir. Dolayısıyla, örneğin alındığı bölge, tekrarlayan üreme durumu ve üreyen koloni sayısı gibi faktörler, üreme sonucunun yorumlanmasında önemlidir. Bu detaylar, doğru tanı koymak ve tedavi planını belirlemek için dikkate alınması gereken unsurlardır [48].

Mikroskop altında kandida türleri, tipik olarak 3-6 µm büyüklüğünde, oval veya yuvarlak şekilli, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyama işlemi sırasında, genellikle gram pozitif olarak boyanırlar. Kalkoflor beyazı ile yapılan özel boyama yöntemi, fungusların tespiti için oldukça hassas bir yöntemdir, ancak floresan mikroskobu ile incelenmeleri daha etkili sonuçlar verir. Doku örneklerinin mikroskopik incelemesinde ise, hemotoksilen eosin, periyodik asit-schiff ve methamin gümüş boyaları gibi çeşitli boya teknikleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler, kandida enfeksiyonlarının tanısında ve karakterizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır [49].

Kandida türleri, genellikle çeşitli besi yerlerinde 48-72 saat içinde üreyebilirler. Ancak, bakterilerin üremesini engelleyen besi yerlerinin seçilmesi önemlidir. Pratikte, çeşitli antibiyotikler eklenmiş beyin-kalp infüzyon agar, Sabouraud-BHI agar ve inhibitory mold agar gibi besiyerleri, primer izolasyon amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Tek başına veya bir arada kullanılabilen çeşitli antibiyotikler bu besi yerlerine eklenir. Ayrıca, ökaryot protein sentezi inhibisyonu sağlayan sikloheksimid gibi maddeler de bazı besi yerlerine ilave edilebilir. Bu yöntemler, kandida enfeksiyonlarının tanısında ve izolasyonunda etkili araçlar olarak kullanılmaktadır [50].

2.8.2. Serolojik Testler:

Mantar enfeksiyonlarının teşhisinde serolojik testlerin kullanımı sınırlıdır. Birçok durumda, serolojik testlerin yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik riski bulunmaktadır. Serolojik testler tek başına mantar enfeksiyonlarının tanısını koymada yeterli olmayabilir; bu nedenle klinik bulgular, radyolojik görüntüler ve diğer tanı yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Serolojik testlerde mantarın antijenleri veya mantara karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır. Kandida enfeksiyonlarının teşhisinde, genellikle mantar antijenlerinin tespit edildiği testler daha yaygın olarak kullanılmaktadır [51, 52].

Kandida enfeksiyonlarında antikorlara karşı yapılan testlerin pozitif sonuçlanması invaziv enfeksiyonu düşündürmekle beraber kolonizasyondan ayırt edilemez. Bu yüzden bu testin anlamlı olarak kabul edilebilmesi için ya yüksek titrede pozitiflik olması lazım ya da art arda ölçümlerde artışın görülmesi gerekir. Kandida hücre duvarı yapısında bulunan polisakkarit mannan antijenine karşı oluşan antikorlar, Enzyme-linked İmmunosorbent assay (ELISA) ve Radio-immunoassay (RIA) yöntemleri ile saptanabilmektedir [51].

Mannan antijeninin tespiti, invaziv mantar enfeksiyonlarının tanısına katkı sağlar. Mannan antijeninin tespiti için ELISA, RIA ve lateral akış immunokromatografi tabanlı testler

kullanılmaktadır. Birçok araştırmada, invaziv mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda mannan ve anti-mannan testlerinin birlikte kullanılmasının yüksek duyarlılık sağladığı gösterilmiştir. Kandidanın sitoplazmik antijeni olan enolazın kanda tespiti de hastanın invaziv enfeksiyonu olduğunu gösterebilir ve bunun için ELISA ve immunblot yöntemleri kullanılabilir [48, 51, 52].

(1,3)- β -D-glukanın kanda tespiti, invaziv kandidiyazisin erken tanısı için yaygın olarak kullanılan bir tarama testidir. Ancak bu antijen tüm mantarlarda bulunan bir antijen olduğundan, diğer mantar enfeksiyonlarında da pozitif sonuçlar verebilir [48, 52].

2.8.3. Özgül nükleik asitlerin belirlenmesi:

Klinik örneklerden kandida türlerini tanımlamak için standart bir sistem bulunmamaktadır. Birçok çalışma, üremeden sonra tanımlama üzerine odaklanmıştır. Ancak son yıllarda, peptid nükleik asit floresan in-situ hibridizasyon (PNA-FISH) ticari kitinin kullanımı için onay alınmıştır. Bu kit, türe özgü ribozomal RNA dizilerini hedefleyerek kan kültürlerinde *C. albicans*'ı tanımlamaya yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda, testin %99 duyarlı ve %100 özgül olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, diğer türler için etkili değildir ve kan kültür pasajlarını ortadan kaldıramaz [53].

2.9. Tedavi

İnvaziv kandida enfeksiyonunun tedavisinde gecikme, önemli bir mortalite nedenidir. Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması, tanının zorluğu, antifungal ilaçların önemli yan etkilerinin olmaması ve risk skorlamalarının eksikliği gibi faktörler, hekimleri hızla ampirik tedaviye yönlendirebilir. Ancak, bu yaklaşım gereksiz tedavilere neden olabileceğinden, klinisyenler tüm mevcut verileri birlikte değerlendirerek tedavi kararını vermelidir [54].

Septik şok hastalarında antifungal tedavinin her bir saat gecikmesi, mortalitede %12'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, acil tıbbi müdahaledeki zamanın kritik önemini vurgulamakta olup, tedaviye ivedilikle başlanmasının hayati derecede önemli olduğunu göstermektedir [55]. Profilaktik tedavi, ampirik tedavi, preempitif tedavi ve hedefe yönelik tedavi olacak şekilde tedavi yaklaşımı mevcut.

2.9.1. Profilaktik Tedavi:

Mantar enfeksiyon riski altındaki bireylerde, semptomların henüz belirginleşmediği durumlarda invaziv kandidiyazis gelişimini engellemek amacıyla uygulanan tedavi yöntemi, profilaktik tedavi olarak bilinir. Yoğun bakım ünitelerinde, yüksek risk altındaki hastaları tespit etmek zor olabileceğinden, rutin kullanımı tavsiye edilmez; ancak hematolojik maligniteye sahip hastalarda faydalı olabileceği gösterilmiştir. Profilaktik tedavide en sık önerilen ilaç flukonazoldür [56, 57].

2.9.2. Ampirik Tedavi:

Yüksek mantar enfeksiyonu riski taşıyan hastalarda veya belirsiz ateş durumunda, *Candida spp.* 'nin üremesi gözlemlendiğinde veya invaziv kandidiyazis şüphesi olduğunda, ampirik tedavi uygulanması tavsiye edilir. Özellikle açıklanamayan septik şok durumlarında ampirik tedavi başlanması önerilir. Bu tedavide ilk tercih edilen ilaçlar genellikle ekinokandinlerdir. Daha önce azol grubundan tedavi almamış, kritik olmayan ve flukonazol direnci beklenmeyen hastalarda flukonazol da tercih edilebilir. Bu iki tedavinin uygun olmadığı durumlarda amfoterisin B kullanılabilir [58].

2.9.3. Preempitif Tedavi:

Preempitif tedavi, fungal enfeksiyonun dışlanamadığı erken belirtileri veya risk faktörlerinin varlığında, henüz enfeksiyon tam olarak gelişmeden önce başlatılan tedavidir. Preempitif yaklaşım, özellikle yüksek risk altındaki hastalarda (örneğin, yoğun bakımda yatanlar, immünsüpresif hastalar veya hematolojik maligniteleri olanlar) belirli enfeksiyon belirtileri, klinik ve laboratuvar bulgular varlığında veya risk skorlamalarına göre, tam teşhis konulmadan önce antifungal ilaçların kullanılmasını içerir. Bu strateji, enfeksiyonun tam olarak ortaya çıkmasını ve olası komplikasyonların gelişimini önlemeyi amaçlar.[59].

2.9.4. Hedefe Yönelik Tedavi:

Candida spp. üremesinin kanıtlandığı, invaziv kandidiyazis saptanmış olan hastalarda hedefe yönelik uygulanan tedavi şeklidir [60].

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ve Infectious Diseases Society of America (IDSA) kılavuzları, kanda kandida enfeksiyonunun sonlanmasından sonra tedavinin en az 14 gün devam etmesini önermektedir. Bu süre boyunca,

steril kültür elde edilene kadar her gün veya iki günde bir kan kültürü alınması tavsiye edilir. Tüm hastalara göz muayenesi, ekokardiyografi ve olası trombus odağı açısından kapsamlı ekokardiyografik tarama yapılması gerekmektedir. Kılavuzda, tedavinin onuncu gününden sonra hastanın oral tedavi açısından değerlendirilebileceği önerisi de bulunmaktadır. Santral venöz kateterin mutlaka çıkarılması önerilmekte olup, çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda ise lipozomal amfoterisin-B veya ekinokandinler gibi biyofilm etkinliği olan ilaçların tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [61].

Tedavide Kullanılan Antifungaller:

Tedavi yönetiminde, belirli kandida türlerinin bazı antifungal ilaçlara karşı doğal dirençli veya düşük duyarlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, *C. glabrata*'da flukonazol direnci ile olabileceği bilinirken, *C. lusitaniae* türünde amfoterisin B'ye karşı direnç ve *C. krusei*'nin flukonazole karşı doğal direnci olabileceği akılda tutulmalıdır. Genel olarak, invaziv kandida tedavisinde triazoller, poliyenler ve ekinokandinler olmak üzere üç ana antifungal grubu kullanılmaktadır (Tablo 2). Tedavi seçiminde, etkenin duyarlılığı, epidemiyolojik veriler, enfeksiyonun yeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, olası ilaç etkileşimleri ve maliyet gibi faktörler dikkate alınmalıdır [62].

Tablo 2: İnvazif kandidiyazis tedavisinde kullanılan ajanlar

Triazoller	Ekinokandinler	Poliyenler
Flukonazol	Kaspofungin	Amfoterisin B deoksikolat
İtrakonazol	Anidulafungin	Amfoterisin B koloidal dispersiyon
Vorikonazol	Mikafungin	Amfoterisin B lipid kompleksi
Posakonazol		Lipozomal Amfoterisin B

Kan kültüründe *Candida spp.* üremesi saptanan, daha önce antifungal tedavi almamış ve organ disfonksiyonu bulunmayan stabil hastalarda, flukonazol tedavisi başlanabilir ve kültür sonucuna göre tedavi rejimi belirlenebilir. Her hastaya, ilk doz yükleme uygulanmalı ve ardından idame tedavisi verilmelidir. Eğer kültür sonucu flukonazole dirençli bir kandida türü saptanırsa (örneğin *C. krusei* gibi), duyarlılık sonucuna göre ekinokandinler, vorikonazol veya amfoterisin B gibi diğer antifungal ilaçlar tercih edilmelidir. Daha önce triazol grubu ilaç

kullanan ve klinik durumu kötü seyreden hastalarda, öncelikle ekinokandin tedavisi başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu düzeldiğinde ve kültür sonucunda flukonazol duyarlılığı saptandığında, flukonazol tedavisine geçilebilir. Ancak, klinik yanıt yetersiz ise ve böbrek yetmezliği varsa, ekinokandin tedavisine devam edilmelidir. Kandidemi tedavisi planlanırken, hastaların nötropeni durumu dikkate alınmalıdır [62].

2.10. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane Enfeksiyonları

2.10.1 Tanım

Herhangi bir enfeksiyon olmaksızın ya da inkübasyon bulundurmaksızın başka herhangi bir nedenle başvurduğu hastanede hastada enfeksiyon gelişimi genel olarak “hastane enfeksiyonu” olarak adlandırılır. İnkübasyon döneminde enfeksiyon varlığı tespiti zor olduğundan ve genel olarak bakteri enfeksiyonunun hastane enfeksiyonu olarak kabul edilmesi için, hastanın hastaneye yatışından 48-72 saat geçmiş olması şartı kabul görmüştür [63]. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hastanede yatarken oluşan lokal ya da sistemik enfeksiyonlar olup, toplum kaynaklı enfeksiyonlardan daha ağır seyirli, morbidite ve mortalitesi yüksek, hastanede yatış süresi daha uzun olan enfeksiyonlardır [64]. Hastane kökenli enfeksiyonların en yoğun meydana geldiği bölüm yoğun bakım üniteleridir [65]. Yoğun bakımda görülen hastane enfeksiyonları; üriner sistem enfeksiyonları, pnömoniler, bakteriyemi, kateter enfeksiyonları ve cerrahi yara enfeksiyonlarıdır [66].

2.10.2 Epidemiyoloji

Hastane enfeksiyonu hızı genellikle gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Hastane enfeksiyon görülme oranı hastaneye yatan her 100 çocuk için altı veya yedi iken, erişkinlerde 100 hasta için dört civarındadır [67]. Özellikle ÇYBÜ ve yenidoğan yoğun bakım servislerinde çocukların kateterlerinin stabilizasyonunda erişkinlere göre daha fazla sorun yaşanması hastane enfeksiyon riskini erişkinlere kıyasla ek olarak artırıcı durumlardır [68]. Son yıllarda ABD’de yapılan gözlemsel çalışmalarda ÇYBÜ’de hastane enfeksiyon oranlarının %6-13.7 arasında değiştiği bildirilmektedir [69].

2.10.3 Etyoloji

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşım sistemi enfeksiyonları ve pnömonilerdir [70]. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Eschericia coli* veya *Klebsiella spp.* ülkemizde en sık YBÜ enfeksiyonu etkenleridir [71, 72].

2.10.4 Tanı ve Tedavi

Hastane enfeksiyonu, CDC tanı kriterlerine göre tanımlanmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonu düşünülen hastalarda, temel tetkikler olarak tam kan sayımı, kan biyokimyası ve kan gazı bakılırken, idrar yolu enfeksiyonu düşünülenlerde tam idrar tetkiki ve idrar kültürü mutlaka yapılmalıdır. Etyolojik tanı için kan kültürü ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürler önemlidir. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine karar vermek için, belirlenebilen primer enfeksiyon odağından alınan materyalin gram boyası ve kültür sonuçları büyük önem taşır [73].

Bakteri izolasyonundan sonra antimikrobiyal tedavi yeniden gözden geçirilir. Tedavi süresi genellikle 7–14 gündür. Hastalarda destek tedavisi ve primer enfeksiyon odağının kaldırılması antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir [74].

2.10.5. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Kandida Enfeksiyonları

Kandida enfeksiyonları son yıllarda artış göstermektedir, çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasında yer almaktadır [75]. Son yıllarda görülen bu artışın, kronik hastalık sıklığının artmasına, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımına ve yoğun bakım ünitelerinde yapılan yoğun invaziv müdahalelere bağlı olduğu gösterilmiştir [39]. Kandida enfeksiyonlarının tetikleyicileri coğrafi bölgelere, hatta aynı coğrafyadaki sağlık tesislerine göre değişebilir. Ancak son zamanlarda, non-albicans kandida çeşitlerinin tümü, kandida enfeksiyonlarının insidansında artışla ilişkilendirilmiştir [76]. Çocuklar ve yetişkinler arasındaki anatomik ve fizyolojik farklılıklar, antifungal tedaviye yaklaşımları değiştirebilir. Bu farklılıklar, çeşitli kandida enfeksiyonlarına duyarlılığı, ilaç toksisitesini, farmakokinetik özellikleri ve dozaj gereksinimlerini etkiler. Özellikle en yüksek risk altındaki çocuklar, uzun süre yoğun bakım ünitelerinde kalan, bağışıklık sistemi zayıflamış, daha önceden bakteriyel enfeksiyonları olan, cerrahi geçmişi bulunan, santral venöz kateter kullanımı olan, total parenteral beslenmeye bağımlı, mekanik ventilasyon ve/veya diyalize ihtiyaç duyan çocuklardır. Bu grup çocuklarda kandidemiye bağlı ölüm riskinin arttığı belirlenmiştir. Antifungal tedavi planlanırken pediatrik hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, çocuk ve yetişkin hastalar için optimal antifungal tedavi ile erken müdahale önemlidir [77].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Düzeni ve Hasta Seçimi

Çalışmamızda, Eylül 2020 – Eylül 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya bir ay üstü çocuklar ile 18 yaş altı çocuklar dâhil edildi. Çocuk yoğun bakıma toplam yatan hasta sayısı 1149 olup 48 saatten uzun yatan ve yatış anında *Candida spp.* üremesi olmayan 517 hasta retrospektif olarak tarandı. İncelenen 517 hastadan 40'ında kandida enfeksiyonu tespit edilmiş ve bu hastalarla yaş açısından benzer özelliklere sahip çocuk yoğun bakımda yatmakta olan 80 hastadan oluşan bir kontrol grubu rastgele seçim ile oluşturularak toplamda 120 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çocuk yoğun bakım yatışı 48 saatten az olan ve yatış öncesi *Candida spp.* üremesi olan hastalar çalışma dışında kabul edildi. Aynı hastanın tekrarlayan çocuk yoğun bakım ünitesi kabullerinde yatış tarihleri arasında 48 saatten fazla olan yatışlar yeni yatış olarak kabul edildi.

Hastane veri tabanından yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalık, PRİSM III skoru, yatış süresi, yatış nedeni, inotrop ihtiyacı, hemodiyaliz ihtiyacı, santral venöz kateter ihtiyacı, üriner kateterizasyon öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü, operasyon öyküsü, mekanik ventilasyon süresi, total parantral nütrisyon desteği, immünsüpresif ilaç kullanımı, önceden olan bakteriyel enfeksiyon, mortalite oranları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, proton pompa inhibitörü gibi kandida enfeksiyon risk faktörlerinin yanında hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, C-reaktif protein, prokalsitonin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatinin gibi laboratuvar değerleri ve üreyen etkenin türü ile aldığı tedavi not edildi.

Üremeler çocuk enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmiş olup kolonizasyon, kontaminasyon ve enfeksiyon ayrımı yapıldı.

3.2. Dâhil Edilme Kriterleri

- 1- Çocuk yoğun bakım ünitesinde en az 48 saat yatmış olmak
- 2- Bir aydan büyük 18 yaştan küçük olmak
- 3- Yatış anında kandida enfeksiyonu olmaması

3.3. Çıkarılma Kriterleri

- 1- 48 saatten kısa yatışlar
- 2- Yatışı anında kandida enfeksiyonu olması
- 3- Bir aydan küçük ve 18 yaştan büyük olmak
- 4- Hastane veri tabanında eksik bilgi olması

3.4. Tanımlar

Hastane yatış süreleri, etken üreme öncesi yatış süresi ve toplam yatış süresi olarak hesaplandı.

Anemi, lenfopeni, nötropeni ve trombositopeni tanımları 'Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology' kitabında belirtilen yaşa uygun sınırlar esas alınarak belirlenmiştir.

Hastaların son bir ay içerisinde aldığı steroid tedavisi ve solid organ nakillerinde kullanılan takrolimus ve siklosporin gibi anti-rejeksiyon tedaviler immünsüpresif tedavi olarak kabul edildi.

Geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti; son 14 gün içinde vankomisin, meropenem, sefepim, seftazidim, karbapenem, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam kullanımını içerecek şekilde tanımlandı.

Vazoaktif inotrop skor; $VIS = 100 \times \text{Adrenalin dozu (mcg/kg/dk)} + \text{Dopamin dozu (mcg/kg/dk)} + \text{Dobutamin dozu (mcg/kg/dk)} + 100 \times \text{Noradrenalin dozu (mcg/kg/dk)} + 10 \times \text{Milrinon dozu (mcg/kg/dk)} + 10.000 \times \text{Vazopressin dozu (U/kg/dk)}$ formülü ile hesaplanmış olup, hastanın izlemi sırasında aldığı en yüksek doz kaydedildi.

3.5. Mikrobiyolojik Teknikler

Candida spp. etkeninin tanımlanması için öncelikle merkez laboratuvarı mikrobiyoloji birimine ulaşan kültür örnekleri 35°C'de beş ile yedi gün arasında inkübe edildi. Üreme olan örneklerden %5 koyun kanlı agara çikolata agara, MacConkey agara ve Sabouraud dekstroza agara yeni besi yerlerine alındı. Besi yerlerde üreyen etkenlerin tür ayrımında matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI TOF MS) kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, altta yatan klinik durumlarının istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences), Jamovi (version 2.3.28.0) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edilirken numerik değişkenler için ortalama, standart sapma (SD), çeyrekler arası açıklık (IQR %25-%75) ve ortanca olarak verildi. Bağımsız grupların oranları karşılaştırılırken Ki Kare Testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları için normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin analizinde Bağımsız İki Örneklem T Testi, normal dağılım koşulu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlarla ilişkili bağımsız değişkenleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon modelleri uygulandı. Tekli analizlerde anlamlı saptanan değişkenler arasında anlamlı çoklu bağlantı olup olmadığını değerlendirmek için varyans şişirme faktörü (VIF) ve tolerans değerleri kullanıldı. Risk faktörlerinin kandida enfeksiyonunu kestirmedeki gücünü ifade eden eğri altında kalan alan (AUC) için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi ile her bir değişken için eşik değeri belirlenerek söz konusu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 1149 hastadan, çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 517 hasta değerlendirmeye alınmış; 632 hasta ise çocuk yoğun bakım ünitesinde 48 saatten kısa süre kalması, yatışı anında kandida enfeksiyonu bulunması veya bilgi eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. İncelenen 517 hastadan 40'ında kandida enfeksiyonu tespit edilmiş ve bu hastalarla yaş açısından benzer özelliklere sahip çocuk yoğun bakımda yatmakta olan 80 hastadan oluşan bir kontrol grubu rastgele seçim ile oluşturularak toplamda 120 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

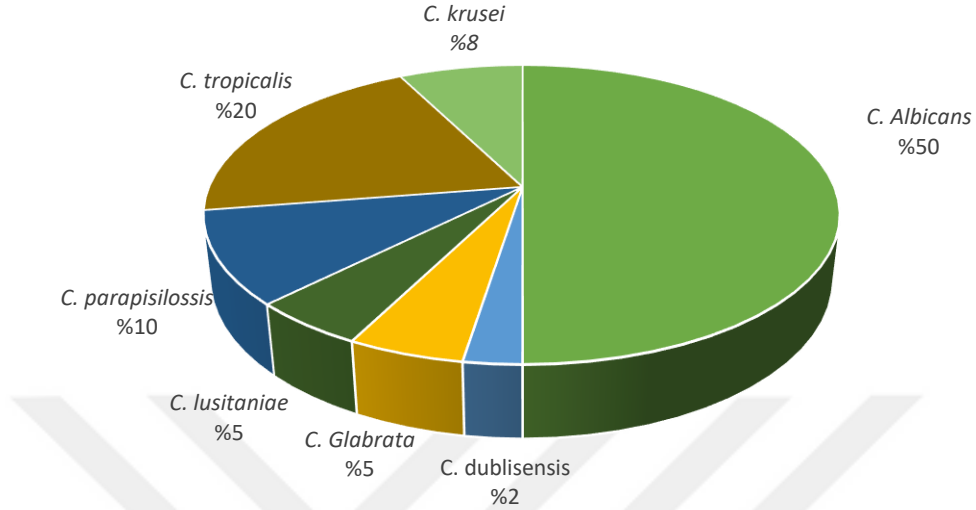
Kandida enfeksiyonu olan grupta kız cinsiyetin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Kandida enfeksiyonu olan hastaların %65'i kız iken, kontrol grubunda bu oran %42,5 olarak belirlenmiştir. Ortanca yaş değerleri incelendiğinde, kandida enfeksiyonu olan hastaların ortanca yaşı 67,5 ay iken, kontrol grubundaki ortanca yaş 58,5 ay olarak hesaplanmıştır. Yaşlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 3)

Tablo 3: Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet

	Kandida grubu	Kontrol grubu	p
Yaş Ortanca (IQR)	67,5 (24-166,70)	58,50 (17-141)	0.811
Cinsiyet, n (%)			
Kız	26 (65) *	34(42,5)	0.020
Erkek	14(35)	46(57,5)	

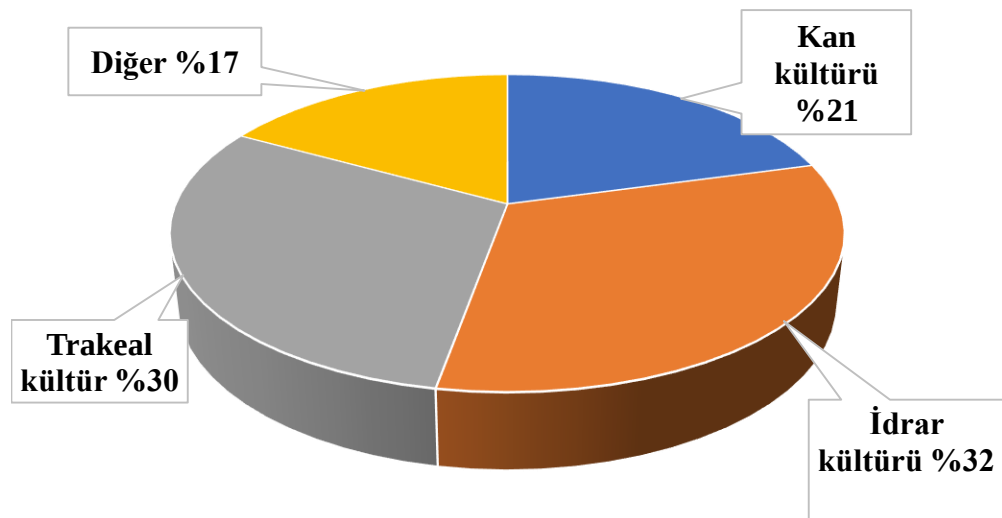
Kandida enfeksiyonu olan grupta üreyen etkenler incelendiğinde, en sık üreyen etken %50 ile *C. albicans* olarak belirlenmiştir. Albicans ve non-albicans türler eşit sıklıkta görülmüştür. Albicans dışı türler arasında en sık rastlananlar sırasıyla ile *C. tropicalis* (%20), *C. parapsilosis* (%10), *C. krusei* (%8), *C. lusitaniae* (%5), *C. glabrata* (%5) ve *C. dubliniensis* (%2) olarak tespit edilmiştir (şekil 1).

Şekil 1: Kandida etkenlerinin dağılımı



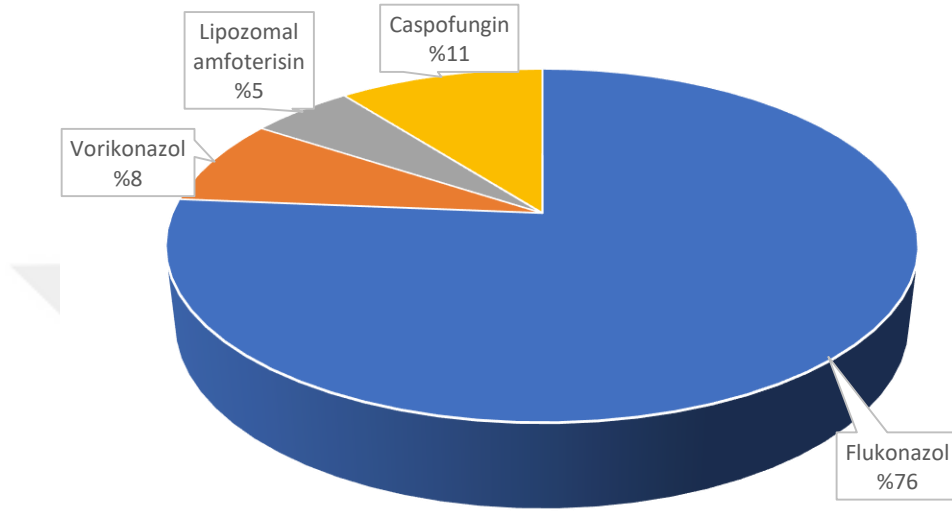
Steril şartlarda alınan örnekler incelendiğinde, en sık üreme idrar örneklerinde (%32) saptandı. Ayrıca, trakeal aspirat kültürlerinde (%30) ve kan kültürlerinde (%21) üreme tespit edildi. Diğer steril alanlardan alınan örneklerde (beyin-omurilik sıvısı, bronkoalveolar sıvı gibi) üreme oranı %17 olarak saptandı (Şekil 2).

Şekil 2: Etkenin izole edildiği yer



Kandida üremesi olan 38 hastaya tekli antibiyotik tedavisi verildiği; en sık verilen tedavinin flukonazol (%76) olduğu görüldü. Vorikonazol (%8), lipozomal amfoterisin B (%5) ve caspofungin (%11) ise diğer tercih edilen antifungal tedavilerdi (Şekil 3).

Şekil 3: Verilen antifungal tedavi



Kandida enfeksiyonunun tespiti sonrası, organ tutulumlarını değerlendirilmek amacıyla yapılan taramalarda, hastaların abdomen ultrasonografik sonuçlarına göre iki hastada (%5) dalak tutulumu görüldü. Transtorasik ekokardiyografi incelemelerinde bir hastada (%2) kandida ilişkili ekojen odak görüldü, ayrıca göz taramaları sonucunda bir hastada (%2) kandida retinitini tespit edildi.

Kandida grubunda altta yatan kronik hastalık oranı (%90) kontrol grubuna (%68,8) göre daha yüksek olarak saptandı ($p=0.008$). Kandida grubunda eşlik eden en sık kronik hastalık nörolojik ve metabolik hastalıklar, kontrol grubunda ise hematolojik-onkolojik hastalıklardı. Kronik hastalıklar kontrol ve kandida grubu için karşılaştırıldığında kandida grubunda nörolojik ve metabolik hastalıklar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.029$) (Tablo 4).

Her iki grupta da en yaygın yatış tanısı pnömoni olarak bulundu; ancak kandida grubunda bu tanı, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranlarda görüldü ($p=0.015$) (tablo 5).

Tablo 4: Çalışma grubunun altta yatan hastalıkları

	Kandida grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Altta Yatan Hastalık			
Yok	4 (7,5)	25 (31,3)	0.008
Var	36 (90,0)	55 (68,8)	
<i>Onkolojik -hematolojik</i>	6 (15)	17 (21,3)	0.029
<i>Nörolojik*</i>	15 (37,5)	15 (18,8)	
<i>Cerrahi</i>	1 (2,5)	3 (3,8)	
<i>Endokrinolojik</i>	0 (0)	1 (1,3)	
<i>Gastroenterolojik</i>	1 (2,5)	2 (2,5)	
<i>İmmünolojik</i>	1 (2,5)	1 (1,3)	
<i>Kardiyolojik*</i>	0 (0)	6 (7,5)	
<i>Metabolik*</i>	10 (25)	4 (5)	
<i>Nefrolojik</i>	2 (5)	5 (6,3)	
<i>Solunumsal*</i>	0 (0)	4 (5)	

Tablo 5: Çalışma grubunun yatış tanıları

	Kandida grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Yatış Tanısı			
Pnömoni*	22 (55)	28 (35)	0.015
Bronşiolit	0 (0)	7 (8,8)	
Mis-C	0 (0)	3 (3,8)	
Operasyon sonrası	4 (10)	9 (11,3)	
Travma	1 (2,5)	10 (12,5)	
Status Epileptikus	1 (2,5)	4 (5)	
Diğer	2 (5)	1 (1,3)	
Sepsis	10 (25)	15 (18,8)	
Menenjit	0 (0)	3 (3,8)	

Hastaların laboratuvar verileri üzerinde yapılan analizlerde, kandida enfeksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre hemoglobin seviyeleri ve C reaktif protein (CRP) değerleri anlamlı düzeyde farklıydı. Hemoglobin düzeyleri, kandida enfeksiyonu olan hastalarda ortalama 8,3 g/dL (IQR 7,3-9,0) iken, kontrol grubunda bu değer 10,1 g/dL (IQR 9,2-11,3) olarak belirlendi ($p<0.001$). CRP düzeyi ise kandida enfeksiyonu olan hastalarda ortalama 91,5 mg/L (IQR 40-149) iken, kontrol grubunda ise ortalama 21,5 mg/L (IQR 4,8-89,7) olarak tespit edildi ($p<0.001$) (tablo 6).

Tablo 6: Kandida ve kontrol grubu için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Kandida Grubu*	Kontrol Grubu*	p
Hemoglobin, g/dL	8,3 (7,3-9,0)	10,1 (9,2-11,3)	<0.001
Lökosit sayısı, /mm³	10250(7485-20027)	12930 (7992-16650)	0.878
Nötrofil Sayısı, /mm³	7945 (4210-14592)	8815 (4650-12365)	0.914
Lenfosit Sayısı, /mm³	1875 (887-3105)	1535 (742- 3167)	0.469
Trombosit Sayısı, /mm³	178000 (70000-307750)	256000(148250-344750)	0.046
BUN, mg/dL	11,5 (5,25-22,75)	10 (7-15,5)	0.328
Kreatinin, mg/dL	0,27 (0,16-0,62)	0,38 (0,22-0,57)	0.461
ALT, U/L	31 (12,2-68,2)	20 (11-43,5)	0.235
AST, U/L	52 (27,2-128)	37,5 (23,2-67)	0.117
CRP, mg/L	91,5 (40-149)	21,5 (4,8-89,7)	<0.001
Prokalsitonin, µg/L	1,4 (0,37-15,2)	0,54 (0,14-1,7)	0.17

*Veriler Ortanca (IQR) olarak verilmiştir.

Kandida enfeksiyonu olan hastaların %97,5'inde anemi görülürken, kontrol grubunda bu oran %66,3 olarak saptandı (p<0.001). Trombositopenik hasta sayısı da kandida enfeksiyonu olan grupta %47,5 iken, kontrol grubunda %25 olarak belirlendi (p=0.013). Diğer laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7: Kandida ve kontrol grubu için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Kandida grubu	Kontrol grubu*	p
Anemi	39 (97,5)	53 (66,3)	<0.001
Nötropeni	2 (5)	4 (5)	0.996
Lenfopeni	21 (52,5)	49 (61,3)	0.359
Trombositopeni	19 (47,5)	20 (25)	0.013
Trombositoz	4 (10)	6 (7,5)	0.640

*Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Kandida enfeksiyonu olan grupta kandida enfeksiyonu açısından risk oluşturabilecek durumlar incelendiğinde, hastaların üreme öncesi ortalama yatış süresi 13 (IQR 6-19) gün, toplam yoğun bakım yatış süresi 25,5 (IQR 18,5-37) gün, yoğun bakım yatış anında PRISM skoru 16 (11-25,2) inotrop alan hasta sayısı 31 (%77,5), hastaların vazoaktif inotrop skoru (VİS) 20 (IQR 10-40) olarak saptandı. Hastaların, üreme öncesi ateşli olduğu ortalama gün sayısı 5 (IQR 2-7) gündü ve son iki hafta içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranı %77,5 (n=31) idi (tablo 8).

Hastaların %87,5'inde santral venöz kateter mevcuttu ve kateterli gün sayısı ortalama 6 (IQR 4-12) gündü. Hastaların %50'si total parenteral nütrisyon (TPN) kullanmaktaydı. Üriner kateterizasyon ile izlenen hastaların sayısı 39 (%97,5) olup, üriner kateterli gün sayısı ortalama 6 (IQR 4-10) gün olarak saptandı. Hastaların neredeyse tamamının (%97,5) proton pompası inhibitörleri (PPI) kullandığı görüldü ve PPI kullanım süresi ortalama 6,5 (IQR 4-13) gündü. Yatışı süresince mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 39 (97,5%) ve kandida üremesi tespit edilene kadar mekanik ventilasyon süresi ortalama 11,5 (IQR 7-19,5) gün iken, toplam mekanik ventilasyon süresi ortalama 24 (IQR 15,7-35) gün olarak görüldü. (Tablo 8).

Tablo 8: Kandida ve kontrol grubu için risk faktörleri karşılaştırılması

	Kandida Grubu	Kontrol Grubu	p
Toplam Yatış süresi, gün ortalama (IQR)	25,5 (18,5-37)	5 (4-10)	<0.001
Üreme Öncesi yatış süresi, ortalama (IQR)	13 (6-19)	5 (4-10)	<0.001
PRISM III Skoru, ortalama (IQR)	16 (11-25,2)	12 (8-16)	<0.001
İnotrop tedavi alan hasta, n (%)	31 (77,5)	26 (32,5)	<0.001
VİS, ortalama (IQR)	20 (10-40)	0 (0-15)	<0.001
Üreme öncesi MV süresi, gün ortalama (IQR)	11,5 (7-19,5)	2 (0-5,75)	<0.001
Toplam MV süresi, gün ortalama (IQR)	24 (15,7-35)	2 (0-5,75)	<0.001
SVK, n (%)	35 (87,5)	50 (62,5)	0.005
SVK'lı süre, gün ortalama (IQR)	6 (4-12)	3 (0-6,75)	<0.001
Üriner kateterizasyon n (%)	39 (97,5)	62 (77,5)	0.005
Üriner kateterli süre, gün ortalama (IQR)	6 (4-10)	3 (1-5,75)	<0.001
PPI tedavisi n (%)	39 (97,5)	68 (85)	0.038
PPI tedavisi süre, gün ortalama (IQR)	6,5 (4-13)	4 (2-6)	<0.001
TPN, n (%)	20 (50)	12 (15)	<0.001
TPN süresi, ortalama (IQR)	1 (0-6)	0 (0-0)	<0.001
Hemodiyaliz, n (%)	9 (22,5)	9 (11,3)	0.104
Profilaktik antifungal kullanımı, n (%)	8 (20)	10 (12,5)	0.274
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, n (%)	31 (77,5)	31 (38,8)	<0.001
Mortalite n (%)	10 (25)	8 (10)	0.030

PRISM: *Pediatric risk of mortality*, VİS: Vazoaktif inotrop skor, MV: mekanik ventilasyon, SVK: santral venöz kateter, PPI: proton pompa inhibitörü, TPN: total parenteral nütrisyon

Kandida grubunda üreme tespit edilene kadar geçen süre boyunca hastalara verilen kan ürünleri değerlendirildiğinde; ortalama eritrosit transfüzyonu miktarı 3,5 ünite (günlük ortalama 0,26 ünite); ortalama trombosit transfüzyonu miktarı 0,75 ünite (günlük ortalama 0,7 ünite) ve ortalama taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu miktarı 1,86 ünite (günlük ortalama 0,15 ünite) olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: Kandida ve kontrol grubu için kan ürünü transfüzyonlarının karşılaştırılması

	Kandida grubu	Kontrol grubu	p
Eritrosit transfüzyonu, ünite, Mean (SD)	3,50 (4,32)	1,26 (2,81)	<0.001
Günlük eritrosit, ünite/gün Mean (SD)	0,26 (0,30)	0,12 (0,18)	<0.001
Trombosit transfüzyonu, ünite Mean (SD)	0,75 (1,37)	0,64 (2,51)	0.100
Günlük trombosit, ünite/gün, Mean (SD)	0,7 (1,7)	0,6 (1,8)	0.120
TDP transfüzyonu, ünite, Mean (SD)	1,85 (3,21)	0,99 (2,69)	0.160
Günlük TDP, ünite/gün sayısı Mean (SD)	0,15 (0,29)	0,10 (0,27)	0.28

TDP: taze donmuş plazma

Kandida tespit edilen hastalar immünolojik risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların nötropenik olduğu ortanca gün sayısı 0,98 (IQR 2,52) iken, lenfopenik olduğu ortanca gün sayısı 8,32 (IQR 7,81) ve anemik olduğu ortanca gün sayısı 25,5 (18,5-37) olarak görüldü ($p<0.001$). Ayrıca, hastalardan birine kemik iliği transplantasyonu (KIT) yapılmış olup, aynı hastada Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) mevcuttu. İmmünsüpresif tedavi alma oranı %10 ($n=4$) olarak görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Kandida ve kontrol grubu için immünolojik risk faktörleri karşılaştırılması

	Kandida grubu	Kontrol grubu	p
Anemi, gün, Mean (SD)	25,5 (18,5-37)	5 (4-10)	<0.001
Nötropeni, gün, Mean (SD)	0,98 (2,52)	0,79 (4,16)	0.086
Lenfopeni, gün, Mean (SD)	8,32 (7,81)	4,89 (6,18)	<0.001
KİT, n (%)	1 (2,5)	6 (7,5)	0.271
İmmünsüpresif tedavi, n (%)	4 (10)	6 (7,5)	0.640
GVHD, n (%)	1 (2,5)	4 (5)	0.518

KİT: Kemik iliği transplantasyonu, GVHD: GVHD: Graft versus host hastalığı

Kandida enfeksiyonu olan grup ile kontrol grubu arasında risk faktörleri karşılaştırıldığında, yatış süresi, PRISM skoru, inotrop ihtiyacı, ateşli gün süresi, VİS skoru, santral venöz kateter varlığı ve süresi, üriner kateterizasyon olması ve süresi, PPI kullanımı ve süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, TPN kullanım oranı, eritrosit transfüzyonu miktarı, lenfopeni süresi, son iki haftada geniş spektrumlu antibiyotik kullanma oranı, anemik ve lenfopenik olduğu gün sayısı ve mortalite kandida grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Tekli karşılaştırmalarda kandida enfeksiyonu ilişkili saptanan bağımsız değişkenler çoklu regresyon modeli ile değerlendirildi. Eşdoğrusallık analizleri sonrası oluşturulan modelde mekanik ventilatör ihtiyacı (AOR=1,05; 95%CI 1,00-1,12; p=0,039), CRP düzeyi (AOR=1,01; 95%CI: 1,00-1,01; p=0.032), inotrop ihtiyacı (AOR=3,47; 95%CI: 1,25-9,63; p=0.017), kandida enfeksiyonu açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi (AOR=2,65; 95% CI:0,97-7,17; p:0.055) (Tablo 11).

Tablo 11: Kandida enfeksiyonu için risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi 1

	AOR	%95 CI		p
		min	Max	
Üreme öncesi MV ihtiyacı olması	1,05	1,00	1,12	0.039
C reaktif protein düzeyi	1,01	1,00	1,01	0.032
İnotrop ihtiyacı olması	3,47	1,25	9,63	0.017
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	2,65	0,97	7,17	0.055

Tekli karşılaştırmalarda kandida enfeksiyonu ilişkili saptanan bağımsız değişkenler çoklu regresyon modeli ile değerlendirildi. Eşdoğrusallık analizleri sonrası oluşturulan modelde mekanik ventilatör ihtiyacı (AOR=1,05; 95%CI 1,00-1,11; p=<0.001), CRP düzeyi (AOR=1,01; 95%CI: 1,00-1,01; p=0,035), inotrop ihtiyacı (AOR=3,10; 95%CI: 1,09-8,81; p=0.033), kandida enfeksiyonu açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı. TPN kullanımının tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle

analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi (AOR=2,69; 95% CI:0,97-7,53; p=0.059) (Tablo 12).

Tablo 12: Kandida enfeksiyonu için risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi 2

	AOR	%95 CI		p
		min	Max	
Üreme öncesi MV ihtiyacı olması	1,05	1,00	1,11	<0.001
C reaktif protein düzeyi	1,01	1,00	1,01	0.035
İnotrop ihtiyacı olması	3,10	1,09	8,81	0.033
TPN kullanımı	2,69	0,97	7,53	0.059

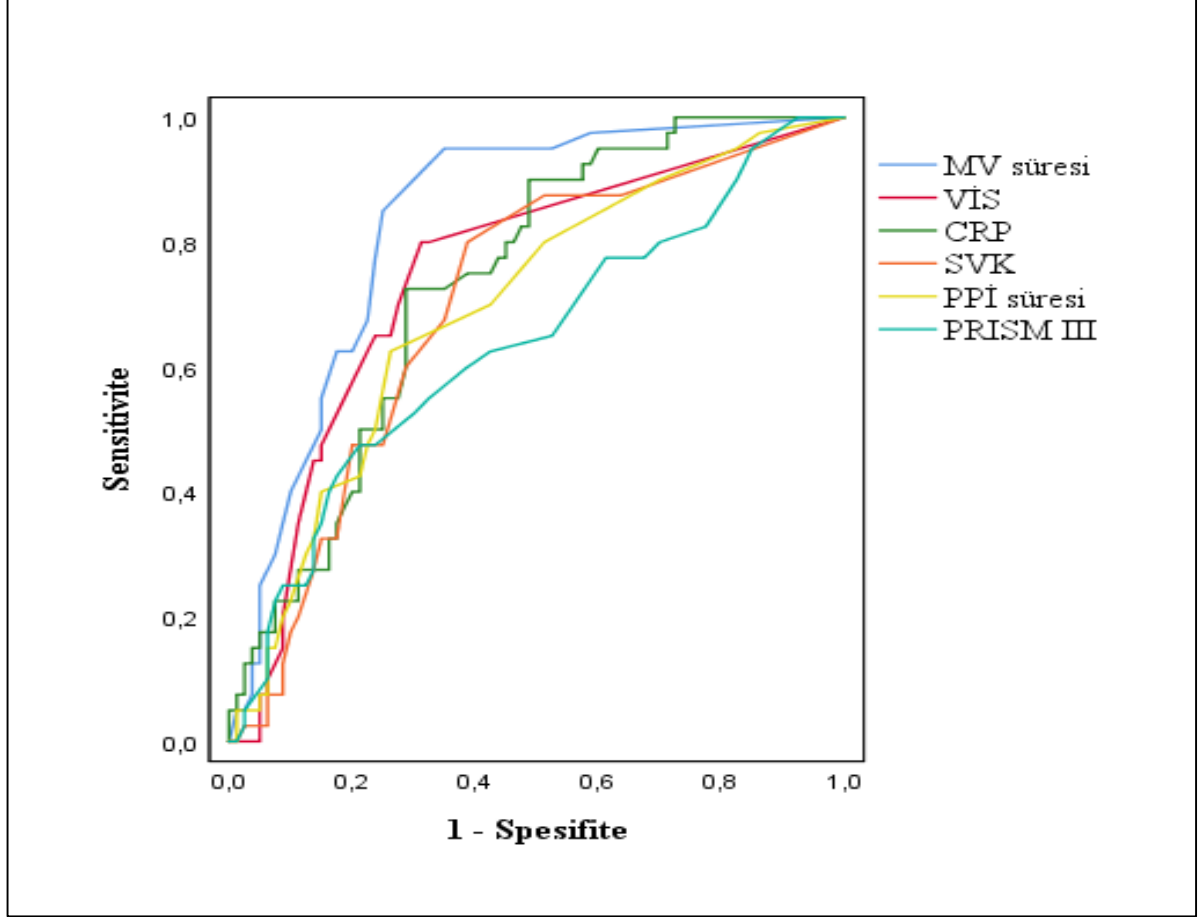
Kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri ROC analizi ile değerlendirildi (şekil 4). ROC eğrisi ile değerlendirme sonrası CRP eşik değeri 67 mg/dL (özellik: %71,2; duyarlılık: %77,5), SVK süresi eşik değeri 4 gün (özellik: %61,2; duyarlılık: %80), mekanik ventilasyon süresi eşik değeri 6 gün (özellik: %76,2; duyarlılık: %77,5), PPI süresi eşik değeri 5 gün (özellik: %62,5; duyarlılık: %73,7), PRISM 3 skoru eşik değeri 17 (özellik: %47,5; duyarlılık: %78,5), VİS eşik değeri 10 puan (özellik: %70,5; duyarlılık: %70) olarak saptandı (tablo13).

Tablo 13: Kandida enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin ROC analizi sonuçları

Parametre	AUC	Eşik değeri	Özellik	Duyarlılık
C reaktif protein düzeyi, mg/dL	0,73	67	%71,2	%77,5
SVK süresi, gün	0,70	4	%61,2	%80
MV süresi, gün	0,83	6	%76,2	%77,5
PPI süresi, gün	0,69	5	%62,5	%73,7
PRISM 3 skoru	0,63	17	%47,5	%78,5
VİS	0,74	10	%70,5	%70

SVK: santral venöz kateter, MV: mekanik ventilasyon, PPI: proton pompa inhibitörü, PRISM: *Pediatric risk of mortality*, VİS: Vazoaktif inotrop skor, MV: mekanik ventilasyon, PPI: proton pompa inhibitörü, VİS: Vazoaktif inotrop skoru

Şekil 4: Kandida enfeksiyonu için risk faktörlerinin ROC eğrisi grafiği



SVK: santral venöz kateter, MV: mekanik ventilasyon, PPI: proton pompa inhibitörü, PRISM: *Pediatric risk of mortality*, VIS: Vazoaktif inotrop skor, MV: mekanik ventilasyon, PPI: proton pompa inhibitörü, VIS: Vazoaktif inotrop skoru

5. TARTIŞMA

Günümüzdeki gelişmiş tedavi yöntemleri, immün sistemi baskılayan faktörlerin artması ve yoğun bakım tedavi imkanlarının gelişmesi ile kandida enfeksiyonlarındaki belirgin artış, sağlık sektöründe önemli bir endişe kaynağı olmuştur. İmmün yetmezlik durumları, uzun süreli antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, kemoterapi ve immünsüpresif tedaviler gibi faktörler kandida enfeksiyonlarının ortaya çıkma riskini artırmaktadır [78]. Kandida enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde ciddi mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir [79]. Enfeksiyon önleme ve kontrol önerilerindeki gelişmeler ve antifungal tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen, pediatrik çalışmalarda bildirilen ölüm oranları %7,7-26 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık, kandida enfeksiyonlarının tedavi edilmesindeki zorlukların ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların ciddiyetinden kaynaklanmaktadır [80-82]. Çalışmamızla literatür örneklerini karşılaştırdığımızda, benzer mortalite oranları (%25) saptanmıştır. Bu sonuçlar, kandida enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin çok yüksek olduğunu ve kandida enfeksiyonlarıyla ilişkili ciddi komplikasyonların önemini ortaya koymaktadır.

Kandida enfeksiyonlarının pediatrik hasta grubundaki etkileri oldukça önemlidir ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde Candida enfeksiyon sıklığı giderek artmaktadır. Parantral beslenme kullanımı, artan invaziv girişimler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi faktörler bu enfeksiyonlara yönelik riski artırmaktadır [83].

C. albicans, dünya genelinde invaziv kandida enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olmaya devam ederken, albicans dışı *Candida spp.* türlerinin görülme sıklığı artmaktadır. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, 10 yıl boyunca tek bir merkezde retrospektif olarak incelenen 652 invaziv kandida enfeksiyonu araştırılmıştır. Bu çalışmada, en sık görülen etken *C. albicans* (%38,7) iken, *C. tropicalis* (%18,9) ve *C. glabrata* (%16,3) gibi diğer türler daha sık görülen etkenler olarak belirlenmiştir [84]. Ülkemizde, Sütçü ve ekibinin yürüttüğü 18 yaş altı çocukların değerlendirildiği bir çalışmada en sık görülen türün %50 oranıyla *C. albicans*, ardından %24 oranıyla *C. parapsilosis* olduğu raporlanmıştır [85]. Ülkemizdeki başka bir çalışmada, 11 yıllık bir süre boyunca 102 hasta incelenmiştir. Tüm isolatlar incelendiğinde, en sık görülen etken *C. albicans* (%42,2) olmuştur ve onu *C. parapsilosis* (%17,6) izlemiştir. İdrar ve kan kültürleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kan dolaşımı kaynaklı enfeksiyonlarda *C. parapsilosis*'un, idrar kaynaklı kültürlerde ise *C. tropicalis*'in ikinci en sık etken olarak saptandığı görülmüştür [86]. Bu bulgular, kandida enfeksiyonlarının etken türlerinin coğrafi ve zaman içindeki değişkenliğine işaret etmektedir. Çalışmamızda en sık tür olarak *C. albicans* (%50) saptanmıştır. *C. tropicalis*, dünya genelinde tüm *Candida spp.* isolatlarının %3-66'sını

temsil eder. Bu geniş aralık, *C. tropicalis*'in yaygınlığı ve dağılımındaki önemli varyasyonları göstermektedir [87-90]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kandida enfeksiyonlarında ikinci en sık etken olarak *C. tropicalis* (%24.1) olarak saptanmış olup *C. tropicalis*'in bu sık izolasyonu flukonazol profilaksisi alan hastaların daha düşük oranı ve coğrafi özellikler ile açıklanmış [20]. Çalışmamızda ikinci sıklıkta görülen etken olarak *C. tropicalis* (%20) belirlenmiştir. Bu durum, *C. tropicalis*'in biyofilm oluşturma yeteneğinin yüksek olduğunu ve biyofilm oluşturma santral venöz kateter kullanımı ve parenteral beslenme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [91]. Yoğun bakım ünitemizde kateter kullanım süresi ve oranı, hasta profilimize göre büyük ölçüde değişmektedir. Ünitemizde yatak kapasitesi sınırlı olduğu için, yoğun bakım ünitemize genel durumu çok kötü olan ve ileri düzey bakım ve tedavi gerektiren hastalar kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda, kateter kullanımı kaçınılmaz olmakta ve uzun süre santral venöz kateter ile izlem gerekmektedir. Bu durum, *C. tropicalis*'in kandida türleri arasında en sık karşılaşılan ikinci etken olmasını açıklayabilecek ana nedenlerden biridir. Kateter kullanım sürelerinin minimize edilmesi *C. tropicalis* kaynaklı enfeksiyonların azaltılmasında etkili olabilir. *C. parapsilosis*, sağlık personelinin ellerinde bulunmakta olup buna bağlı salgınlar bildirilmiştir. Salgın olmadığı durumlarda dahi yoğun bakım ünitelerindeki sağlık personelinin ellerinden alınan örneklerden %5-26 oranında *C. parapsilosis* izole edilmiştir [92]. Kandida enfeksiyonlarına neden olan türlerin dağılımı coğrafi bölgelere, hasta popülasyonlarına (cerrahi servisler, hematoloji, yoğun bakım ve yenidoğan hastalar) ve hastane bakım özelliklerine göre değişiklik gösterebilir [93]. Çalışmamızda ise *C. parapsilosis* (%10), üçüncü en sık izole edilen etken olup bu durum, yoğun bakım ünitemizde uyguladığımız el temizliği protokollerinin etkili olduğunu gösterebilir.

Literatüre bakıldığında, invaziv kandida enfeksiyonun en sık izole edildiği bölgeler kan kaynaklı enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonları olduğu görülmektedir. Acar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kandida ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıklığının %42,9 ve üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığının ise %37,1 olduğu raporlanmıştır [94]. Ülkemizde gerçekleştirilen bir başka çalışmada, kültür örnekleri arasında en sık izole edilen kaynağın idrar örnekleri olduğu belirlenmiş ve bu oran %30 olarak tespit edilmiştir [95]. Çalışmamızda, idrarda %32 oranında *Candida* spp. üremesi tespit edilmiş olup, bu üremelerin özellikle sık üriner kateterizasyon öyküsü olan hastalarda en yaygın olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, özellikle invaziv tıbbi müdahalelerin (örneğin, üriner kateterizasyon) kandida enfeksiyonlarına duyarlılığı artırabileceğini göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuk yoğun bakım ünitesinde üriner kateterizasyon oranı (%31,2-69,8) değişmektedir [96-98].

Çalışmamızdaki veri grubunda üriner kateterizasyon oranı (%84,1) ülke ortalamasının üstünde yer almaktadır. Üriner kateterizasyon oranımız yüksek olmasına rağmen idrarda üreme oranları benzerdi. Üriner kateterizasyonun kandida enfeksiyonlarının gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu, literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumludur. Bu bulgu, klinisyenlerin hastane ortamlarında üriner kateterizasyonun sık kullanıldığı durumlarda kandida enfeksiyonu açısından dikkatli olmaları gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, enfeksiyon kontrol önlemlerinin, özellikle üriner kateterizasyon gibi invaziv müdahalelerin yaygın olduğu birimlerde uygulanmasının önemi de ortaya koymaktadır.

Çağan ve ark. yaptığı çalışmada, invaziv kandida enfeksiyonu olan hastaların %59'unun erkek olduğu tespit edilmiştir [99]. Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada da kandida enfeksiyonu saptanan hastaların %58,5'i erkekti [86]. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımında ise erkeklerin oranı %35 bulundu. Kız cinsiyetin daha fazla olmasının sebebi idrar örneklerinin sayısının fazla olması olabilir.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, mekanik ventilasyon, santral venöz kateterler ve idrar sondalarının varlığı, önceki *Candida spp.* kolonizasyonu gibi faktörler, invaziv kandida enfeksiyonları için ortak risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu faktörler, vücudun normal mikrobiyotasını bozarak *Candida spp.* türlerinin aşırı büyümesine ve enfeksiyonlara zemin hazırlayabilirler [100]. Zaoutis ve ark. yaptığı bir çalışmada, en yüksek risk altındaki çocukların, yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatan, bağışıklık fonksiyonu azalmış, öncesinde bakteriyel enfeksiyon geçirmiş, yakın zamanda cerrahi operasyon geçirmiş, aynı zamanda SVK, TPN, mekanik ventilasyon ve/veya diyaliz gibi invaziv müdahalelere maruz kalan çocuklar olduğu belirlenmiştir. Benzer risk faktörlerinin kandidemiye bağlı ölüm riskini artırabileceği düşünülmüştür [101]. Filioti ve ekibinin yaptığı çalışmada, malnütrisyon, altta yatan hastalıklar ve immünsüpresyonun derecesi gibi konakçı faktörlerin mortalite üzerinde önemli bir etkisi olduğu saptanmış. Özellikle kritik hastaların en kötü prognoza sahip olduğu gözlemlenmiş. Yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi ve enfeksiyon sırasında santral venöz kateterin varlığı gibi hastalık şiddetinin güçlü belirleyicileri, mortalite için önemli bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Özellikle alt ekstremitelerde yer alan santral venöz kateterlerin, uzun süreli kandidemi ve artan komplikasyon riski ile ilişkilendirilmesi dikkat çekicidir. Ayrıca, hastalık şiddetinin bir risk faktörü olan endotrakeal entübasyonun özellikle nötropenik hastalarda mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur [102].

Vogiatzi ve arkadaşlarının Yunanistan'da 2014 yılında gerçekleştirdiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada kandida enfeksiyonunda önceki ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin 18,5 (4-15) gün olduğu belirlenmiştir. Kandida enfeksiyonu öncesinde dokuz hastada cerrahi operasyon geçmişi ve beş hastada ise total parenteral beslenme desteği hikayesi rapor edilmiştir. Kandidemili hastaların neredeyse tamamında santral venöz kateter ve idrar sondası kullanımı, mekanik ventilasyon desteği ve anti-anaerobik aktiviteye sahip antibiyotik kullanımı gibi ortak özellikler mevcuttu. Hastaların çoğunluğunun kronik altta yatan hastalıkları bulunmakta olup, daha önce cerrahi operasyon geçmişi ve total parenteral beslenme kullanımı hikayeleri vardı [100]. Çalışmamızda, *Candida* spp. üremesi öncesi yoğun bakım yatış süresinin 13 (6-19) gün olarak saptanması, literatürle uyumlu bir bulgudur. Kontrol grubundaki hastalarda ise bu sürenin 5 (4-10) gün olarak belirlenmesi ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunması ($p<0.001$), kandida enfeksiyonlarının gelişiminde uzun süreli yoğun bakım yatışının önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Literatürde, uzun süreli yoğun bakım yatışının invaziv kandida enfeksiyonları ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Kullberg ve Arendrup yoğun bakım ünitelerinde uzun yatış süresinin kandida enfeksiyonlarının gelişiminde önemli bir etken olduğunu vurgulamaktadır [19]. Benzer şekilde, Leroy ve ekibinin yaptığı çalışmada, yoğun bakımda 7 günden fazla yatış süresinin kandida enfeksiyonu riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur [103]. Bu bulgular, çalışmamızdaki sonuçları desteklemekte ve uzun süreli yoğun bakım yatışının kandida enfeksiyonu riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızda *Candida* spp. üremesi öncesi yoğun bakım yatış süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunması, uzun yatış sürelerinin kandida enfeksiyonu riskini artırdığına dair literatür bilgileriyle uyumludur. Bu nedenle, yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin mümkün olduğunca kısaltılması, kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde önemli rol oynayabilir.

Hegazi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatışı yapılan 66 hastada santral venöz kateter ilişkili kandida enfeksiyonları için risk faktörleri araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, bu enfeksiyonlarla ilişkili risk faktörleri arasında bir yaşımdan küçük olmak, kateterin 15 günden uzun süre bulunması, mekanik ventilatörde izlem ve TPN kullanımı belirlenmiştir. Aynı çalışmada SVK ilişkili kandidemi olgularında, etken olarak saptanan *Candida* spp. alt türleri arasında sıklık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [104]. Çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan hastaların %87,5 'inde santral venöz kateter kullanımı saptanmışken, kontrol grubunda bu oran %62,5 olarak saptandı ($p=0.005$). Kandida enfeksiyonu olan hasta grupta santral venöz kateter kullanım süresi ortalama 6

(4-12) gün iken kontrol grubunda ise 3 (0-6,75) gün olacak şekilde anlamlı bulundu ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerlerde santral venöz kateter için eşik değeri 4 gün (özgüllük: %61,2; duyarlılık: %80) olarak belirlendi. Santral venöz kateter takılı hastalarda dört günden uzun süreli olması durumunda kandida enfeksiyon riskini artırdığı unutulmamalıdır. Sonuç olarak, çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan hastalarda SVK kullanım süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunması, uzun süreli SVK kullanımının kandida enfeksiyonu riskini artırdığına dair literatür bilgileriyle uyumludur. Bu nedenle, yoğun bakım ünitelerinde SVK kullanım sürelerinin minimize edilmesi, kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde kritik bir rol oynayabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edilen 57 hasta ile yapılan retrospektif bir araştırmada hastaların ortanca yaşı 7,5 yıl olarak belirlenmiştir. En sık izole edilen *Candida spp.* türü *C. albicans* (%57,7) olurken, bunu *C. parapsilosis* (%32,7) takip etmiştir. Kandida enfeksiyonu olan hastaların %92,3'ünde altta yatan bir hastalık bulunurken, kontrol grubundaki hastaların %69,2'sinde eşlik eden altta yatan hastalık saptanmıştır. Bu fark kandida enfeksiyonu olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır [105]. Bizim çalışmamızda, kandida enfeksiyonu olan grupta %92,5'inde (37 hasta) altta yatan bir hastalık tespit edilirken, kontrol grubunda ise bu oran %81,2 (65 hasta) olarak saptanmıştır. Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak, altta yatan hastalıkları sınıflandırarak metabolik ve nörolojik hastalıklar grubunun, diğer kronik hastalıklara göre kandida enfeksiyonları görülme oranının daha yüksek olduğunu göstermesidir. Literatürde bu ayrımı yapan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, özellikle metabolik ve nörolojik hastalıkları olan hastaların kandida enfeksiyonları açısından daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, kandida enfeksiyon riskini daha iyi anlamamıza ve yüksek risk taşıyan hasta gruplarını belirlememize yardımcı olabilir. Özellikle çocuk yoğun bakım ünitelerinde, kandida enfeksiyonu riski taşıyan hasta gruplarını tanımlamak ve bu hastaların yakın takibini yapmak, enfeksiyonların erken dönemde tespit edilmesi ve etkili tedavi stratejilerinin uygulanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, çalışmamızın sonuçları, altta yatan metabolik ve nörolojik hastalıkları olan hastaların enfeksiyon riskine karşı daha dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

TPN kullanımını birçok çalışmada bağımsız bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada 101 kandidemi vakası incelenmiştir. Bu çalışmada, kandida enfeksiyonu olan hastalarda (%68, n=69) TPN kullanımının, kontrol grubuna göre (%33, n=61) anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve bağımsız

bir değişken olarak kabul edildiği rapor edilmiştir [106]. Başka bir çalışmada, kandidemili çocukların çoğunluğunun geniş spektrumlu antibiyotik, immünsüpresif tedavi ve TPN almış olduğu, ayrıca yabancı tıbbi cihaz girişimlerine maruz kaldığı ve enfeksiyon anında altta yatan ilişkili kronik hastalıkların saptandığı görölmüştür. [107]. Çalışmamızda, literatürle uyumlu bir şekilde TPN'nin bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiği görölmüştür. Kandida enfeksiyonu olan grupta TPN kullanan hasta sayısının 20 (%50) olduğu, kontrol grubundaki hasta sayısının ise 12 (%15) olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca, TPN kullanılan gün sayısının artması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). TPN kullanımı tekli lojistik regresyon analizinde kandida enfeksiyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuş olup çoklu lojistik regresyon analizinde, TPN kullanımının enfeksiyon riski üzerindeki anlamlılığı kaybolmuş (AOR: 2,69; %95 CI: 0,97- 7,63; $p:0,059$). Bu durum, TPN kullanımının tek başına bir risk faktörü olarak değil, ancak diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde enfeksiyon riski üzerinde etkili olabileceğini gösterir. Yani, TPN'nin etkisi diğer değişkenlerle etkileşime girerek değişebilir veya bu değişkenlerin varlığı TPN'nin etkisini gölgede bırakabilir. Çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan hastalarda TPN kullanımı ve TPN kullanım süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunması, uzun süreli TPN kullanımının kandida enfeksiyonu riskini artırdığına dair literatür bilgileriyle uyumludur. Bu nedenle, yoğun bakım ünitelerinde TPN kullanım sürelerinin minimize edilmesi, hastanın klinik durumu gözetilerek en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmesi kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde kritik bir rol oynayabilir.

Harvey ve Myers'ın yaptığı çalışmada, yetişkinlerde en yaygın risk faktörlerinin SVK öyküsü (%83) ve transfüzyonlar (%75) olduğu bulunmuştur [108]. Chandigarh'daki ocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen hastaları inceleyen bir çalışmada, en yaygın risk faktörlerinin santral kateterlerin kullanımı ve TPN kullanımı olduğu bulunmuştur. Ancak, yapılan transfüzyonlar anlamlı bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir [109]. Çalışmamızda hem taze donmuş plazma hem de trombosit transfüzyonunun kandida enfeksiyonları ile ilişkilendirilmediği görölmüştür. Bu durum, günümüzde transfüzyon öncesi koşulların daha dikkatli bir şekilde düzeltilmesiyle ilişkili olabilir. Çalışmamızda, kandida enfeksiyonu olan hastalarda verilen toplam eritrosit ünite sayısı ve gün başına verilen eritrosit ünite sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, vaka grubunda altta yatan hastalıkların daha yaygın olması, kronik hastalık anemisi ve uzamış yatış öyküsüne bağlı olarak açıklanabilir. Literatürde, eritrosit transfüzyonlarının enfeksiyon riskini artırdığı çeşitli

Çalışmalarda bildirilmiştir. Rohde ve arkadaşları, yoğun bakım hastalarında eritrosit transfüzyonlarının enfeksiyon riskini artırabileceğini göstermiştir [110]. Sonuç olarak, çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan grupta verilen toplam eritrosit ünite sayısı ve gün başına verilen eritrosit ünite sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu durum, eritrosit transfüzyonları ile artmış demir yüküyle ilişkili olabilir. Bu bulgu, eritrosit transfüzyonlarının dikkatlice yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde, eritrosit transfüzyonlarının enfeksiyon riski açısından dikkatlice izlenmesi ve kontrol edilmesi, kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Porto Riko'daki üçüncü basamak bir hastanede yapılan pozitif kan kültürü olan hastalarda yapılan bir çalışmada, üreme öncesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının (%95), kontrol grubuna göre vaka grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır [111]. Güney Hindistan'da yapılan bir çalışmada 14 günden fazla antibiyotik almanın kandida enfeksiyonu gelişmesi ihtimalinin 3,5 kat artırdığı gösterilmiştir [112]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada invaziv kandidiyazis açısından en sık kolaylaştırıcı faktör geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olmuş olup bu da 45 (%83,3) hastada saptanmış [113]. Bizim alışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde, hastaların %77,5'inde üreme öncesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının olduğunu tespit edildi. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi (AOR=2,65; 95% CI:0,97-7,17; p=0,055). Antibiyotik kullanımının diğer değişkenlerle birlikte analiz edildiğinde anlamlılığını yitirmesi, kandida enfeksiyonlarının multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, kandida enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrol altına alınmasında sadece antibiyotik kullanımına odaklanmanın yeterli olmadığını, hasta yönetiminde çoklu faktörlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Yetişkinlerde kandida enfeksiyonundan şüphelenildiğinde erken antifungal tedaviye karar vermek için Candida skorlaması kullanılmaktadır. Candida skoru, parenteral beslenme, cerrahi, çok odaklı kolonizasyon ve şiddetli sepsis gibi faktörlerden oluşur. Ayrıca, yetişkinlerde operasyon öyküsü kandida enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [114]. Ülkemizde yapılan çocuk yaş grubu çalışmasında da operasyon öyküsünün kandida enfeksiyonunu kolaylaştırıcı bir risk faktörü olarak görüldüğü rapor edilmiştir [113]. Ancak, alışmamızda operasyon öyküsü ile kandida enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgunun birkaç olası nedene bağlanabilir. İlk olarak, ünitemizdeki kısa postoperatif bakım süresi, kandida enfeksiyonlarının gelişmesi için yeterli zamanın

olmamasına neden olabilir. Literatürde, kandida enfeksiyonlarının genellikle uzun süreli hastane yatışları ve invaziv işlemlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kısa bakım süresi, enfeksiyon gelişimini engellemiş olabilir. İkinci olarak, çalışmamızda operasyon geçiren hastaların immünitesi enfeksiyon riskini etkileyebilir. Operasyon geçiren hastalar genellikle immün sistemi baskılanmamış ve kısa süreli bakım gerektiren hastalar olduğu için, enfeksiyon gelişme olasılığı daha düşük olabilir. Bu durum, çalışmamızdaki operasyon öyküsü ile kandida enfeksiyonu arasındaki ilişki bulunmamasını açıklayabilir. Literatürde, operasyon öyküsünün kandida enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, spesifik klinik ve operatif şartlar çalışmamızdaki sonuçları etkileyen önemli faktörler olabilir.

Kılıç ve ark. yaptığı çalışmada vazoaktif ilaç tedavisinin kandida enfeksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada vazoaktif ilaç desteği alan hasta sayısı 139 (%30,6) olarak belirlenmiştir. Hastaların 62'si (%44) tekli, 40'ı (%29) ikili, 37'si (%27) ise çoklu vazoaktif ilaç desteği almıştır [115]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da hastaların %27'si vazoaktif ilaç tedavisi almış [116]. Çalışmamızda, kandida enfeksiyonu olan hastalarda vazoaktif ilaç desteği alan hasta sayısı 31 (%77,5) olarak belirlenmiştir, bu değer kontrol grubuna (n=26, %32,5) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$). Tekli değişkenli analizde anlamlı çıkıp çoklu değişkenli analiz de değerlendirdiğimizde benzer şekilde anlamlı bulunmuştur (AOR=3,47; 95%CI: 1,25-9,63; $p=0,017$). İnotrop ihtiyacının kandida enfeksiyonlarıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulduk. Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak ilk defa vazoaktif inotrop skoru (VİS) da incelenmiştir. Bulgularımıza göre, kandida grubunda VİS kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerde VİS için eşik değeri 10 puan (özellik: %70,5; duyarlılık: %70) olarak belirlendi. İleride yapılacak olan çalışmalarda kandida enfeksiyonu için risk faktörlerini değerlendirmede vazoaktif inotrop skoru da kullanılabilir.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda kandida enfeksiyonu ve kolonizasyonuna ilişkin yapılan prospektif, kohort, gözlemsel, çok merkezli bir süveyans çalışmasında, kandida enfeksiyonu olan grupta 92 hastanın (%94,8) mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir [117]. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, kandida enfeksiyonu olan grupta 99 hastanın (%88,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu saptanırken, kontrol grubunda ise bu oranın istatistiksel olarak daha düşük olduğu ve 57 hastada (%62) olduğu analiz edilmiştir [112]. Başka bir çalışmada ise çocuk yoğun bakımda mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı %69,7 saptanmış ve mekanik ventilasyonun kalıcı kandida enfeksiyonu riskini önemli ölçüde arttırdığını (OR 5,72, %95 CI 1,05-31,25) ortaya koymuş [118]. Çalışmamızda, kandida

enfeksiyonu olan hastaların %97,5'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı saptanmışken, kontrol grubunda bu oran %58,8 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ($p<0.001$). Mekanik ventilasyon ihtiyacının fazla olmasının nedeni yoğun bakım yatak sayılarının kısıtlı olması ve nispeten seçilmiş daha ağır hastaların yatışına bağlı olabilir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı tekli değişkenli analizde anlamlı çıkıp çoklu değişkenli analiz de değerlendirdiğimizde benzer şekilde anlamlı bulunmuş ve ilişkili saptanmıştır (AOR=1,05; 95%CI 1,00-1,12; $p=0,039$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada üreme öncesi mekanik ventilasyon ortalama gün süresi (9.10 ± 16.22) kontrol grubuna ($6,70 \pm 17,34$) göre anlamlı bulunmamıştır [20]. Çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan hasta grupta, kontrol grubuna göre üreme öncesi mekanik ventilasyon süresi ortalama 11,5 (IQR 7-19,5) ve toplam mekanik ventilasyon süresi ortalama 24 (IQR 15,7-35) gün olacak şekilde anlamlı bulundu ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerlendirmede mekanik ventilasyonda geçirilen sürenin risk faktörü sayılabilmesi için gereken süre altı gün olarak belirlendi (özgüllük: %76,2; duyarlılık: %77,5). Sonuç olarak, hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacının olması ve mekanik ventilasyona bağlı kaldığı gün süresinin uzaması kandida enfeksiyon riski artırdığına dair literatür bilgileriyle uyumludur. Bu nedenle, çocuk yoğun bakım ünitelerinde hastaların mekanik ventilasyondan mümkün olan en kısa sürede ayrılımları, kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

Zaoutis ve ark. yaptığı çalışmada nötropeni varlığını risk faktörü olarak değerlendirilmiş [119]. Ancak, bizim çalışmamızda nötropeni ve lenfopeni, kandida enfeksiyonu için anlamlı bir bulgu olarak saptanmamıştır. Bununla birlikte, üremenin olduğu güne kadar lenfopenik olduğu gün süresi, istatistiksel olarak kandida enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak saptadık. Nötropeni ve lenfopeni varlığı anlık, lenfopenik olduğu gün ise uzun süreli klinik durumu daha iyi yansıtabilir. Bu sonuçlar, kronik bir süreçle gelişmiş olan kandida enfeksiyonlarında uzamış yatış öyküsü olan hastalarda lenfopeni süresinin kandida enfeksiyonu gelişimi açısından önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Lenfopeninin olduğu gün sayısının artmasıyla kandida enfeksiyonu riski arasındaki bu ilişki, bağışıklık sistemi zayıflığının *Candida spp.* türlerinin patojenitesini artırabileceği düşündürmektedir.

Iolanda ve ark. yaptığı bir çalışmada CRP ve prokalsitonin düzeyleri gibi enfeksiyon belirteçleri kandida enfeksiyonu olan çocuklarda önemli ölçüde daha yüksek saptanmış [120]. Çalışmamızda CRP düzeyi kandida enfeksiyonu olan hastalarda ortalama 91,5 mg/L (IQR 40-149) iken, kontrol grubunda ise ortalama 21,5 mg/L (IQR 4,8-89,7) olarak tespit edildi ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerlendirmede CRP eşik değeri 67 mg/L olarak belirlendi

(özellik: %71,2; duyarlılık: %77,5). Tekli değışkenlikte anlamlı çıkan CRP düzeyi (AOR=1,01; 95%CI: 1,00-1,01; p=0,035) çoklu değışkenli analizde kandida enfeksiyonu açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Literatürde, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin kandida enfeksiyonu olan çocuklarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda CRP düzeyinin kandida enfeksiyonu olan hastalarda bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuş ve bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Yüksek CRP düzeylerinin kandida enfeksiyonu gelişiminde önemli bir belirteç olması, enfeksiyon kontrol stratejilerinde CRP düzeylerinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Yılmaz ve diğer araştırmacıların yaptığı çalışmada trombositopeninin varlığının mortalite ve kötü prognozla ilişkisinin anlamlı bulunduğı belirtilmiştir [121]. Çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan hastaların, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek oranda anemi (%97,5) ve trombositopeni (%47,5) görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgular, kandida enfeksiyonlarının hematolojik parametreler üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak önemli olduğunu göstermektedir (p<0.001). Literatürde, kandida enfeksiyonlarının hematolojik sistem üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Örneğin, Basu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kandida enfeksiyonu olan hastalarda anemi ve trombositopeni prevalansının yüksek olduğu ve bu durumun enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur [122]. Benzer şekilde, Ostrosky-Zeichner ve ekibinin çalışmasında, kandida enfeksiyonu olan hastalarda hematolojik anormalliklerin yaygın olduğu ve bu anormalliklerin enfeksiyonun prognozunu olumsuz etkilediğı belirtilmişti [123]. Çalışmamızda, kandida enfeksiyonu olan hastalarda anemi ve trombositopeni varlığının, vaka grubunda altta yatan hastalıkların daha yaygın olması, kronik hastalık anemisi ve uzamış yatış öyküsüne bağılı olarak açıklanabilir. Bu bulgu, kandida enfeksiyonu gelişimi açısından anemi ve trombositopeninin önemli risk faktörleri olabileceğini göstermektedir. Enfeksiyon kontrolü ve hasta yönetiminde, kandida enfeksiyonu riski taşıyan hastalarda hematolojik parametrelerin düzenli olarak izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması önemlidir. Sonuç olarak, çalışmamızda kandida enfeksiyonu olan hastalarda anemi ve trombositopeni prevalansının yüksek bulunması, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Bu durum, kandida enfeksiyonu riskini azaltmada hematolojik parametrelerin dikkatle izlenmesi ve yönetilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Enfeksiyon kontrol stratejilerinde, hematolojik anormalliklerin dikkate alınması, kandida enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kritik bir rol oynayabilir.

Çok sayıda çalışma, PPI tedavisinin kandida enfeksiyonu gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul etmiştir. Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada vaka grubunda PPI kullanan hasta

sayısı, kontrol grubuna yüksek saptanmış olup risk faktörü olarak değerlendirilmiş [124]. Motta ve ark. yaptığı çalışmada PPI tedavisinin çok değişkenli analizlerde 1,89 kat risk artırdığını saptanmış [125]. Çalışmamızda ise kandida enfeksiyonu olan grupta PPI kullanımı %97,5 iken kontrol grubunda bu oran %85 olarak belirlenmiştir ($p<0.001$). Aynı zamanda, kandida enfeksiyonu olan grupta PPI kullanımı olduğu gün sayısı 6,5 (4-13) iken kontrol grubunda 4 (2-6) olarak belirlenmiştir. ROC analizi ile yapılan değerlendirmede PPI kullanım süresi eşik değeri 5 gün (özellik: %62,5; duyarlılık: %73,7) olarak belirlendi. PPI tedavisi almak diğer literatür bilgileri ile uyumlu olacak şekilde kandida enfeksiyon riskini artırdığını saptadık. Bu durum, PPI kullanımının gastrik asit salgısını azaltması ve gastrointestinal sistemdeki normal flora dengesini bozarak kandida doğal immüniteyi azaltıp enfeksiyonuna yol açabileceği şeklindeki teorik temellere dayanmaktadır. Çalışmamızın literatüre katkılarında biri, PPI kullanım süresinin kandida enfeksiyonu riskini artırmada ne kadar etkili olduğunu belirlemesidir. Literatürde, PPI kullanımının gün sayısı ile ilgili başka çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle çalışmamız bu konuda öncü niteliğindedir. Bu bulgular, PPI kullanımının dikkatle değerlendirilmesi ve gereksiz kullanımdan kaçınılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çocuk yoğun bakımda pediatrik mortalite risk skorlaması olarak PRISM III kullanılmakta olup kandida enfeksiyonu açısından risk faktörü olarak sayılmaktadır [40]. Çalışmamızda PRISM III Skoru vaka grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerlendirmede PRISM III skoru eşik değeri 17 (özellik: %47,5; duyarlılık: %78,5) olarak belirlendi. PRISM III yüksek oluşu diğer literatür bilgileri ile uyumlu olup hastanın takiplerinde kandida enfeksiyonu gelişme riskini olduğunu göstermektedir.

Rajeshwari ve ark. yaptığı çalışmada kandida enfeksiyonu olan grupta immünsüpresif tedavi alan hasta sayısı 13 (%11,9) iken kontrol grubunda 7 (%7,6) olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiş [112]. Zaoutis ve ark. yaptığı çalışma da ise vaka grubundaki hastaların kontrol grubuyla karşılaştırdığında immünsüpresif tedavi almış olmak, GVHD öyküsü olması ve KİT öyküsünün olması kandida enfeksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır [119]. Hastanemizin bir transplantasyon merkezi olması nedeniyle, immünsüpresif tedavi alma, KİT öyküsü ve GVHD öyküsü gibi faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda, immünsüpresif tedavi alma, KİT ve GVHD öyküsünün olması kandida enfeksiyonu olan grup ile kontrol grubu arasında literatür bilgileriyle uyumlu olacak şekilde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun sebebi, transplantasyon merkezi olan hastanemizin riskli grupta uygulanan protokollerdeki profilaktik antifungallerin etkin bir şekilde kullanılması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri değerlendirildi.

1. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranları (%25) daha yüksekti ($p=0,03$).
2. En sık tür olarak *C. albicans* (%50) görüldü.
3. Non-albicans candida %50 oranında görüldü. Non-albicans türde en sık *C. tropicalis* (%20) olup ikinci sırada *C. parapsilosis* (%10) yer aldı.
4. Üremeler sırasıyla idrar örneklerinde (%32), trakeal aspirat kültürlerinde (%30) ve kan kültürlerinde (%21) tespit edildi.
5. Kandida enfeksiyonu olan grupta hastaların %65'i kızdı ($p=0,02$).
6. Kandida enfeksiyonu olan hastaların çoğunda (%90) altta yatan hastalık vardı ($p=0,008$).
7. Altta yatan hastalıklardan en sık nörolojik (%37,5) ve metabolik (%25) hastalıklar görüldü ($p=0,029$).
8. En sık yatış tanısı pnömoni olarak görüldü ($p=0,015$).
9. Üreme öncesi yoğun bakım yatış süresi kandida enfeksiyonunda daha yüksekti ($p<0.001$).
10. Yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin mümkün olduğunca kısaltılması, kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde önemli rol oynayabilir.
11. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda santral venöz kateter kullanımı daha yüksek saptandı ($p=0.005$).
12. Santral venöz kateter için eşik değeri 4 gün (özellik: %61,2; duyarlılık: %80) olarak belirlendi.
13. Santral venöz kateter takılmış olması ve santral venöz kateter takılı kaldığı gün süresinin uzaması kandida enfeksiyon riski artırır. Mümkün olduğu en kısa zamanda kateter çekilmelidir.
14. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda üriner kateterizasyon daha yüksek saptandı ($p=0.005$).
15. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda üriner kateterizasyonlu olduğu gün daha yüksek saptandı ($p<0.001$).
16. Üriner kateterizasyon kandida enfeksiyon riski artırır. Mümkün olduğu en kısa zamanda kateter çekilmelidir.

17. Kandida enfeksiyonu olan hasta grupta santral venöz kateterin kullanıldığı süre daha yüksekti. ($p<0.001$).
18. Kandida enfeksiyonu olan grupta TPN kullanan hasta sayısının 20 (%50) olduğu, kontrol grubundaki hasta sayısının ise 12 (%12) olduğu saptandı ($p<0.001$).
19. TPN kullanıldığı gün kandida enfeksiyonu olan grupta daha yüksekti ($p<0.001$).
20. TPN kullanım sürelerinin minimize edilmesi, hastanın klinik durumu gözetilerek en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmesi kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde kritik bir rol oynayabilir.
21. Kandida enfeksiyonu olan hastaların aldığı toplam eritrosit ünite sayısı daha yüksekti ($p<0.001$).
22. Kandida enfeksiyonu olan hastaların gün başına aldığı eritrosit ünite sayısı daha yüksekti ($p<0.001$).
23. Eritrosit transfüzyonlarının enfeksiyon riski açısından dikkatlice izlenmesi ve kontrol edilmesi, kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde kritik bir rol oynayabilir.
24. Kandida enfeksiyonu olan hastalar üreme öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisini almış olma daha yüksekti ($p<0.001$).
25. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda vazoaktif ilaç desteği alan hasta sayısı daha yüksekti ($p<0.001$).
26. Vazoaktif ilaç desteği çoklu değişkenli analiz de değerlendirdiğimizde anlamlı bulunmuş ve kandida enfeksiyonu ile ilişkili saptanmıştır (AOR=3,47; 95%CI: 1,25-9,63; $p=0,017$).
27. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda vazoaktif inotrop skoru daha yüksekti ($p<0.001$).
28. Vazoaktif inotrop skoru için eşik değeri 10 puan (özellik: %70,5; duyarlılık: %70) olarak belirlendi.
29. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek oranda mekanik ventilasyon ihtiyacı saptandı ($p<0.001$).
30. Mekanik ventilasyon ihtiyacı çoklu değişkenli analiz de değerlendirdiğimizde anlamlı bulunmuş ve kandida enfeksiyonu ile ilişkili saptanmıştır (AOR=1,05; 95%CI 1,00-1,12; $p=0,039$).
31. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda, kontrol grubuna göre üreme öncesi mekanik ventilasyon süresi daha uzun görüldü ($p<0.001$).
32. Mekanik ventilasyonda geçirilen sürenin risk faktörü sayılabilmesi için gereken süre altı gün olarak belirlendi (özellik: %76,2; duyarlılık: %77,5).

33. Mekanik ventilasyon ihtiyacının olması ve mekanik ventilasyona bağı kaldığı gün süresinin uzaması kandida enfeksiyon riski artırır. Mümkün olduğu en kısa mekanik ventilasyon ayrılma kandida enfeksiyon gelişimini önleyebilir.
34. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda lenfopenisinin olduğu gün sayısı daha yüksekti ($p<0.001$).
35. Lenfopenik olunan gün süresi, kandida enfeksiyonu için bir risk faktörüdür.
36. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda hemoglobin düzeyi daha düşüktü ($p<0.001$).
37. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda anemisi olan hasta sayısı daha yüksekti ($p<0.001$).
38. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda anemisinin olduğu gün sayısı daha yüksekti ($p<0.001$).
39. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda trombositopenisi olan hasta sayısı daha yüksekti ($p=0,013$).
40. C-reaktif protein düzeyi kandida enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek saptandı ($p<0.001$).
41. C-reaktif protein için eşik değeri 67 mg/L olarak belirlendi (özgüllük: %71,2; duyarlılık: %77,5).
42. Yüksek C-reaktif proteini değerleri kandida enfeksiyonunu ön görmede değerli olabilir.
43. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda proton pompa inhibitörü kullanımı daha yüksekti ($p<0.001$).
44. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda proton pompa inhibitörü kullanıldığı gün daha yüksekti ($p<0.001$).
45. Proton pompa inhibitörü kullanım süresi eşik değeri 5 gün (özgüllük: %62,5; duyarlılık: %73,7) olarak belirlendi.
46. Proton pompa inhibitörü tedavisinin kandida enfeksiyonu gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu ve bu riskin kullanım süresi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.
47. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda PRISM III skoru daha yüksekti ($p<0.001$).
48. Kandida enfeksiyonlarında flukonazol (%76) en sık verilen tedavi olarak saptandı.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) yatan hastalarda kandida enfeksiyonlarının sıklığını ve bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında etkili olan risk faktörlerini incelemiştir.

Yöntem: Bu amaçla Eylül 2020 – Eylül 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi ÇYBÜ'sinde takip edilmiş olan hastaların verileri değerlendirildi. Alınan steril kültürler çocuk enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmiş olup kolonizasyon, kontaminasyon ve enfeksiyon ayrımı yapıldı. Demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalık, pediatrik mortalite risk skorlaması (PRİSM) skoru, yatış süresi, yatış nedeni, inotrop ihtiyacı, vazoaktif inotrop skoru (VİS), hemodiyaliz ihtiyacı, santral venöz kateter (SVK) ihtiyacı, üriner kateterizasyon öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü, operasyon öyküsü, mekanik ventilasyon (MV) süresi, total paranteral nütrisyon (TPN) desteği, immunsupresif ilaç kullanımı, önceden olan bakteriyel enfeksiyon, mortalite oranları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, proton pompa inhibitörü (PPI) ve H2 reseptör antagonisti kullanımı gibi kandida enfeksiyon risk faktörlerinin yanında hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatinin gibi laboratuvar değerleri ve üreyen etkenin türü ile aldığı tedavi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 517 hastadan 40'ında kandida enfeksiyonu tespit edildi. Üreyen etkenler incelendiğinde, en sık üreyen etken %50 ile *Candida albicans* olarak belirlenmiştir. *Albicans* ve non-*albicans* türler eşit sıklıkta görülmüştür. *Albicans* dışı türler arasında en sık rastlananlar sırasıyla ile *C. tropicalis* (%20), *C. parapsilosis* (%10), *C. krusei* (%8), *C. lusitaniae* (%5), *C. glabrata* (%5) ve *C. dubliniensis* (%2) olarak tespit edilmiştir. Kandida enfeksiyonu olan hastaların %65'i kız iken ortalama yaşı 67,5 ay idi. Kandida grubunda nörolojik ve metabolik hastalıklar kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Her iki grupta da en yaygın yatış tanısı pnömoni olarak bulundu; ancak kandida grubunda bu tanı, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranlarda görüldü. Vaka grubunda anemi (%97,5) ve trombositopeni (%47,5) daha yüksekti. Vaka grubunda lenfopenik olduğu ortalama gün sayısı ve anemik olduğu ortalama gün sayısı daha yüksek olarak görüldü. Vaka grubunda daha fazla eritrosit transfüzyon ihtiyacı oldu. Kandida enfeksiyonu olan hastalarda daha fazla invaziv girişimsel işlem (SVK, üriner kateterizasyon, MV ihtiyacı) oldu. Vazoaktif ilaç desteği alan hasta sayısı 31 (%77,5) idi ($p<0.001$). Tekli değişkenli analizde anlamlı çıkıp çoklu değişkenli analiz de değerlendirdiğimizde benzer şekilde anlamlı bulunmuştur (AOR=3,47; 95%CI: 1,25-

9,63; $p:0,017$). Vaka grubunda VİS kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerlerde VİS için eşik değeri 10 puan (özellik: %70,5; duyarlılık: %70) olarak belirlendi. Vaka grubundaki hastaların %97,5'inde MV ihtiyacı vardı ($p<0.001$). MV ihtiyacı tekli değişkenli analizde anlamlı çıkıp çoklu değişkenli analiz de değerlendirdiğimizde benzer şekilde anlamlı bulunmuş ve ilişkili saptanmıştır (AOR=1,05; 95%CI 1,00-1,12; $p:0,039$). ROC analizi ile yapılan değerlendirmede MV'de geçirilen sürenin risk faktörü sayılabilmesi için gereken süre altı gün olarak belirlendi (özellik: %76,2; duyarlılık: %77,5). CRP düzeyi vaka grubunda ortalama 91,5 mg/L (IQR 40-149) daha yüksekti ($p<0.001$). ROC analizi ile yapılan değerlendirmede CRP eşik değeri 67 mg/dL olarak belirlendi (özellik: %71,2; duyarlılık: %77,5). Tekli değişkenlikte anlamlı çıkan CRP düzeyi (AOR=1,01; 95%CI: 1,00-1,01; $p:0,035$) çoklu değişkenli analizde kandida enfeksiyonu açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı. PPI kullanımı ve PPI kullanıldığı gün süresi kandida enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksekti. PPI kullanım süresi eşik değeri 5 gün (özellik: %62,5; duyarlılık: %73,7) olarak saptandı. Vaka grubunun yoğun bakım yatış anında PRISM skoru 16 (11-25,2) idi ($p<0.001$). Vaka grubunda mortalite oranı %25 idi ($p<0.001$).

Sonuç: Kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri ROC analizi ile değerlendirilmiş olup CRP eşik değeri 67 mg/dL, SVK süresi eşik değeri 4 gün, MV süresi eşik değeri 6 gün, PPI süresi eşik değeri 5 gün, PRISM 3 skoru eşik değeri 17, VİS eşik değeri 10 puan olarak saptandı. Belirlenen eşik değerlerin üstünde riskin arttığını saptadık. Çalışmamızda çoklu regresyon analizi ile iki ayrı model oluşturuldu. Birinci modelde üreme öncesi MV ihtiyacı olması, CRP düzeyi, inotrop ihtiyacı olması ve TPN kullanımı yer aldı. İkinci modelde üreme öncesi MV ihtiyacı olması, CRP düzeyi, inotrop ihtiyacı olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı yer aldı. Bu modeller ilgili kliniğin durumuna göre kullanılabilir. Çocuk yoğun bakım uzmanlarının profilaktik antifungal tedaviden fayda görecekt hastaları seçmesine veya kandida enfeksiyonu olan hastalara erken antifungal tedavi başlanmasına yardımcı olabilir. Kandidemi riski düşük olan popülasyonda antifungal toksisite ve profilaksi direnci sorununun üstesinden gelebilir. Gelecekteki çalışmalar, bu çalışmada belirlenen öngörücü faktörlerin ileriye dönük olarak doğrulanmasına ve ÇYBÜ hastalarında kandidemi için önleyici müdahalelerin belirlenmesine odaklanmalıdır.

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the frequency of *Candida* infections and their associated risk factors in the pediatric intensive care unit (PICU).

Methods: Data from patients treated at the Akdeniz University PICU were analyzed from September 2020 to September 2023. Sterile cultures were evaluated to differentiate colonization, contamination, and infection. Data on demographics, chronic diseases, PRISM score, length of stay, reasons for admission, inotrope and hemodialysis needs, use of central venous and urinary catheters, blood transfusions, surgical history, mechanical ventilation duration, total parenteral nutrition (TPN), immunosuppressive drugs, prior bacterial infections, mortality rates, use of broad-spectrum antibiotics, proton pump inhibitors (PPIs), and H2 receptor antagonists were collected. Laboratory values and *Candida* species were also analyzed.

Results: Among 517 patients, 40 (7.7%) had *Candida* infections. *Candida albicans* was the most common species (50%), followed by *C. tropicalis* (20%), *C. parapsilosis* (10%), *C. krusei* (8%), *C. lusitaniae* (5%), *C. glabrata* (5%), and *C. dubliniensis* (2%). Female patients constituted 65% of the *Candida* group, with a median age of 67.5 months. Neurological and metabolic diseases were significantly higher in the *Candida* group. Anemia (97.5%) and thrombocytopenia (47.5%) were also more prevalent. ROC analysis identified a CRP threshold of 67 mg/L (specificity 71.2%, sensitivity 77.5%). The median duration of mechanical ventilation was six days, and the use of central venous catheters and TPN were significantly associated with *Candida* infections. PPI use was higher in the *Candida* group (97.5% vs. 85%), with a threshold duration of 5 days. The PRISM score and VIS were higher in the *Candida* group, with mortality at 25%.

Conclusion: Risk factors for *Candida* infections identified by ROC analysis included CRP ≥ 67 mg/dL, central venous catheter use ≥ 4 days, mechanical ventilation ≥ 6 days, PPI use $\geq$ five days, PRISM score ≥ 17 , and VIS ≥ 10 points. Two regression models were developed: one including mechanical ventilation, CRP level, inotrope use, and TPN; the other including mechanical ventilation, CRP level, inotrope use, and broad-spectrum antibiotics. These models can help PICU specialists identify patients who may benefit from prophylactic or early antifungal treatment, thereby mitigating antifungal toxicity and resistance in low-risk populations. Future studies should aim to validate these predictive factors and develop preventive strategies for candidemia in PICU patients.

KAYNAKLAR

1. Erbay, H., et al., *Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey*. Intensive Care Med, 2003. **29**(9): p. 1482-8.
2. Piarroux, R., et al., *Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients*. Crit Care Med, 2004. **32**(12): p. 2443-9.
3. Blyth, C.C., et al., *Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. 1360-8.
4. Doganay, M., *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2017.
5. Reiss, E., H. Shadomy, and G. Lyon, *Fundamental Medical Mycology*. 2011.
6. Yalcin, A., *BAMÇAG-2013*. 2014.
7. McCullough, M.J., B.C. Ross, and P.C. Reade, *Candida albicans: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1996. **25**(2): p. 136-44.
8. McBride, W., *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition*. Sexual Health, 2010. **7**: p. 218.
9. Kauffman, C.A., et al., *Essentials of clinical mycology*. 2011: Springer.
10. Douglas, R.G., J.E. Bennett, and G.L. Mandell, *Principles and practice of infectious diseases*. 1985: John Wiley.
11. Koneman, E.W., et al., *The enterobacteriaceae*. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 1997. **5**: p. 211-302.
12. Richardson, M.D. and D.W. Warnock, *Fungal infection: diagnosis and management*. 2012: John Wiley & Sons.
13. Pfaller, M.A. and D. Diekema, *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem*. Clinical microbiology reviews, 2007. **20**(1): p. 133-163.
14. Seyedmousavi, S., et al., *Candida and candidosis: updates on epidemiology, diagnosis, treatment, antifungal drug resistance, and host genetic susceptibility*. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg, 2015. **45**: p. 1-11.
15. Pfaller, M.A., et al., *Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of Candida in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004–2008*. PloS one, 2014. **9**(7): p. e101510.
16. HAZIROLAN, G., et al., *Yatan hasta örneklerinden izole edilen Candida izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi*. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2015. **72**(1): p. 17-26.
17. Ylipalosaari, P., et al., *Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment*. Critical care, 2012. **16**(2): p. 1-9.
18. Bassetti, M., et al., *Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care*. BMC Infectious Diseases, 2006. **6**(1): p. 1-6.
19. Kullberg, B.J. and M.C. Arendrup, *Invasive candidiasis*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(15): p. 1445-1456.
20. Yapar, N., et al., *Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study*. Medical Mycology, 2011. **49**(1): p. 26-31.

21. Antunes, A.G.V., et al., *Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2004. **46**: p. 239-241.
22. Kantarcioğlu, A. and A. Yücel, *Candida" ların patojenlik belirtgenleri*. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2000. **31**: p. 172-186.
23. Calderone, R., *Fungal pathogenesis: principles and clinical applications*. 2001: CRC Press.
24. Willke, T., G. Söyletir, and M. Doğanay, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: p. 399-424.
25. Çuhadar, D., *Matriks aracılı lazer dezorbsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (Maldi-Tof Ms) ile tıbbi önemi olan maya mantarlarının tanımlanması*. 2019, Necmettin Erbakan University (Turkey).
26. Cramer, R. and J.R. Perfect, *Recent advances in understanding human opportunistic fungal pathogenesis mechanisms*. Clinical mycology, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburg, 2009: p. 15-31.
27. Lo, H.-J., et al., *Nonfilamentous C. albicans mutants are avirulent*. Cell, 1997. **90**(5): p. 939-949.
28. Ramage, G., et al., *Candida biofilms: an update*. Eukaryotic cell, 2005. **4**(4): p. 633-638.
29. Ghannoum, M.A., *Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis*. Clinical microbiology reviews, 2000. **13**(1): p. 122-143.
30. Yang, Y.-L., *Virulence factors of Candida species*. Journal of Microbiology Immunology and Infection, 2003. **36**(4): p. 223-228.
31. Ener, B., *Candida infeksiyonlarının patogenezi: Etkenin rolü*. İçinde Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y, editörler. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar, 2002: p. 65-70.
32. Domer, J.E. and R.E. Garner, *Immunomodulation in response to Candida*. Immunology series, 1989. **47**: p. 293-317.
33. Lyman, C.A. and T.J. Walsh, *Phagocytosis of medically important yeasts by polymorphonuclear leukocytes*. Infection and immunity, 1994. **62**(4): p. 1489-1493.
34. Barturen, B., et al., *Variability in expression of antigens responsible for serotype specificity in Candida albicans*. Microbiology, 1995. **141**(7): p. 1535-1543.
35. Raymond, J., Y. Aujard, and E.S. Group, *Nosocomial infections in pediatric patients a European, multicenter prospective study*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2000. **21**(4): p. 260-263.
36. Richards, M.J., et al., *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States*. Critical care medicine, 1999. **27**(5): p. 887-892.
37. Harrington, R., et al., *Candidemia and invasive candidiasis among hospitalized neonates and pediatric patients*. Current medical research and opinion, 2017. **33**(10): p. 1803-1812.
38. Zaoutis, T.E., et al., *The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis*. Clinical infectious diseases, 2005. **41**(9): p. 1232-1239.
39. Filioti, J., K. Spiroglou, and E. Roilides, *Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome*. Intensive care medicine, 2007. **33**: p. 1272-1283.
40. Singhi, S. and A. Deep, *Invasive candidiasis in pediatric intensive care units*. The Indian Journal of Pediatrics, 2009. **76**: p. 1033-1044.
41. Saiman, L., et al., *Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients*. The Pediatric infectious disease journal, 2001. **20**(12): p. 1119-1124.

42. MacDonald, L., C. Baker, and C. Chenoweth, *Risk factors for candidemia in a children's hospital*. Clinical infectious diseases, 1998. **26**(3): p. 642-645.
43. Bruch-Gerharz, D. and T. Ruzicka, *Dermatomycoses of childhood*. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete, 2009. **60**(5): p. 389-394.
44. Leibovici, V., et al., *Population-based epidemiologic study of tinea pedis in Israeli children*. The Pediatric infectious disease journal, 2002. **21**(9): p. 851-853.
45. Mandell, G.L., J.E. Bennett, and R. Dolin, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Vol. 2. 2010: Churchill Livingstone/Elsevier.
46. Janik, M.P. and M.P. Heffernan, *Yeast infections: candidiasis and tinea (pityriasis) versicolor*. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th Edition. New York: Mc Graw Hill, 2008. **189**: p. 1822-1830.
47. Ellis, M., et al., *Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995*. Clinical Infectious Diseases, 2001. **32**(1): p. 50-62.
48. Ener, B., *Candida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tani*. ANKEM derg, 2008. **22**: p. 264-9.
49. Charles, P.E., et al., *Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study*. Intensive care medicine, 2005. **31**: p. 393-400.
50. Hazen, K. and S. Howell, *Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance*. Manual of clinical microbiology, 2003. **2**: p. 1693-1711.
51. Mikoloji, P.Ö.Ö., *Genel ve özel Tıbbi Mikoloji*. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, 2006: p. 88-136.
52. Us, A., *Temel İmmünoloji ve Seroloji*. Birinci baskı, Hipokrat Kitabevi, 2016: p. 161-167.
53. Shea, Y., *Algorithms for detection and identification of fungi*, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s. 1745-61. 2007, ASM Press Washington DC.
54. Blumberg, H.M., et al., *Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study*. Clinical Infectious Diseases, 2001. **33**(2): p. 177-186.
55. León, C., et al., *Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2009. **28**: p. 233-242.
56. Paramythiotou, E., et al., *Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat*. Molecules, 2014. **19**(1): p. 1085-1119.
57. Pasqualini, L., et al., *Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward*. Journal of clinical microbiology, 2012. **50**(4): p. 1285-1288.
58. Kollef, M., et al., *Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control*. Clinical infectious diseases, 2012. **54**(12): p. 1739-1746.
59. Vazquez, J., et al., *Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial*. BMC infectious diseases, 2014. **14**(1): p. 1-10.
60. Strollo, S., et al., *Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002–2012*. Emerging infectious diseases, 2017. **23**(1): p. 7.
61. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases, 2016. **62**(4): p. e1-e50.

62. Cornely, O., et al., *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2012. **18**: p. 19-37.
63. Jenkins, D.R., *Nosocomial infections and infection control*. Medicine, 2021. **49**(10): p. 638-642.
64. Feigin, R. and J. Cherry, *Pediatric infectious diseases*. 1998, Philadelphia: Saunders Co.
65. Van Dalı, M.A., *Bir Yıllık Yo un Bakım Enfeksiyonlarından Elde Edilen İzolatlarda Antibiyotik Direnci*. Eur J Basic Med Sci, 2014. **4**(3): p. 58-65.
66. İLGÜN, S. and N. OVAYOLU, *Yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane enfeksiyonları ve alınması gereken önlemler*. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 2005. **9**(1): p. 14-19.
67. Cavalcante, S.S., et al., *Risk factors for developing nosocomial infections among pediatric patients*. The Pediatric infectious disease journal, 2006. **25**(5): p. 438-445.
68. El-Nawawy, A.A., et al., *One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria*. Journal of tropical pediatrics, 2006. **52**(3): p. 185-191.
69. Hyland, M., et al., *N-CDAD in Canada: results of the Canadian nosocomial infection surveillance program 1997 N-CDAD prevalence surveillance project*. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2001. **12**: p. 81-88.
70. Akkuş, M.N., *DE Ü. TF iç hastalıkları yoğun bakım ünitesi hastalarında görülen enfeksiyonlar: Tutulan sistemler, risk faktörleri, etken mikroorganizmalar, ölüm oranına, yatış süresine ve maliyete etkileri*. 1995.
71. Sacar, S., et al., *PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE HASTANE İNFEKSİYONLARI SÜRVEYANSI: ÜÇ YILLIK ANALİZ*. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection), 2008. **22**: p. 15-21.
72. System, N., *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003*. American Journal of Infection Control, 2003. **31**(8): p. 481-498.
73. Ayvaci, B., *Çocuk yoğun bakım ünitesinde steril vücut sıvılarında NON-albicans izole edilen hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve diğer etken üremesi olan hastalar ile karşılaştırılması*.
74. Akgül, F., *Çocuk yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal sepsis epidemiyolojisi*.
75. Brissaud, O., et al., *Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors*. Annals of intensive care, 2012. **2**: p. 1-8.
76. Ergül, A.B., et al., *A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: a three year evaluation*. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2017. **52**(3): p. 154.
77. Zaoutis, T., *Candidemia in children*. Curr Med Res Opin, 2010. **26**(7): p. 1761-8.
78. Chow, J.K., et al., *Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit*. Critical care medicine, 2008. **36**(7): p. 1993-1998.
79. Sievert, D.M., et al., *Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2013. **34**(1): p. 1-14.
80. Montagna, M.T., et al., *Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013*. European review for medical and pharmacological sciences, 2014. **18**(5): p. 661-674.
81. Tragiannidis, A., et al., *Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study*. Clinical Microbiology and Infection, 2012. **18**(2): p. E27-E30.

82. Guery, B.P., et al., *Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment*. Intensive care medicine, 2009. **35**: p. 206-214.
83. Fisher, B.T., et al., *Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States*. Clinical infectious diseases, 2014. **58**(1): p. 74-77.
84. Omrani, A.S., et al., *Ten-year review of invasive Candida infections in a tertiary care center in Saudi Arabia*. Saudi Med J, 2014. **35**(8): p. 821-826.
85. Sütçü, M., et al., *Evaluation of Candida species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis*. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2017. **52**(3): p. 145.
86. Yildizdas, D., et al., *Invasive candida infections in a pediatric intensive care unit in Turkey: evaluation of an 11-year period*. Journal of Pediatric Intensive Care, 2020. **9**(01): p. 021-026.
87. Viscoli, C., et al., *Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clinical infectious diseases, 1999. **28**(5): p. 1071-1079.
88. Pfaller, M., et al., *Bloodstream infections due to Candida species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000. **44**(3): p. 747-751.
89. Tan, T.Y., et al., *The increased role of non-albicans species in candidaemia: results from a 3-year surveillance study*. Mycoses, 2010. **53**(6): p. 515-521.
90. Sabino, R., et al., *Epidemiology of candidemia in oncology patients: a 6-year survey in a Portuguese central hospital*. Medical Mycology, 2010. **48**(2): p. 346-354.
91. Tumbarello, M., et al., *Biofilm production by Candida species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia*. Journal of clinical microbiology, 2007. **45**(6): p. 1843-1850.
92. Clark, T.A., et al., *Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of Candida parapsilosis bloodstream infections in a community hospital*. Journal of clinical microbiology, 2004. **42**(10): p. 4468-4472.
93. Warris, A., et al., *Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: an 11-year multinational retrospective study*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2020. **39**(2): p. 114.
94. ACAR, A., et al., *Yoğun bakım ünitelerinde saptanan Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri*. Mikrobiyoloji Bülteni, 2008. **42**(3): p. 451-461.
95. Candida, Y.H.Ö.İ.E., *Evaluation of Species Distribution and Antifungal Resistance of Candida Isolates From Hospitalized Patients*.
96. Tuncer, E., *Çocuk kliniği ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hastane enfeksiyonları: Bir yıllık süveyans çalışması*. 2009.
97. Havan, M., et al., *Çocuk Yoğun Bakımda İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler*. 2021.
98. Kepenekli, E., et al., *Healthcare-associated infections in pediatric intensive care units in Turkey: a national point-prevalence survey*. Japanese journal of infectious diseases, 2015. **68**(5): p. 381-386.
99. ÇAĞAN, E., A. Soysal, and M. Bakir, *Childhood candida infections: single center experience*. Cukurova Medical Journal, 2015. **40**(2): p. 245-251.

100. Vogiatzi, L., et al., *Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study*. Intensive care medicine, 2013. **39**: p. 2188-2195.
101. Zaoutis, T., *Candidemia in children*. Current medical research and opinion, 2010. **26**(7): p. 1761-1768.
102. Filioti, J., K. Spiroglou, and E. Roilides, *Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome*. Intensive Care Med, 2007. **33**(7): p. 1272-1283.
103. Leroy, O., et al., *Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006)*. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1612-8.
104. Hegazi, M., et al., *Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt*. The Journal of Infection in Developing Countries, 2014. **8**(05): p. 624-634.
105. Ağin, H., et al., *Risk factors for candidemia in pediatric intensive care unit patients*. The Indian Journal of Pediatrics, 2014. **81**: p. 1158-1162.
106. Zaoutis, T.E., et al., *Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention*. Clinical Infectious Diseases, 2010. **51**(5): p. e38-e45.
107. Celebi, S., et al., *Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study*. Mycoses, 2008. **51**(3): p. 248-57.
108. Harvey, R.L. and J.P. Myers, *Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital*. Archives of internal medicine, 1987. **147**(12): p. 2117-2120.
109. Singhi, S., D.S.R. Rao, and A. Chakrabarti, *Candida colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit*. Pediatric Critical Care Medicine, 2008. **9**(1): p. 91-95.
110. Rohde, J.M., et al., *Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2014. **311**(13): p. 1317-1326.
111. Conde-Rosa, A., et al., *Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center*. P R Health Sci J, 2010. **29**(1): p. 26-9.
112. Rajeshwari, R., et al., *Risk Factors for Candida Infection among Children Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit in a Tertiary Care Centre in Southern India*. Indian J Crit Care Med, 2022. **26**(6): p. 717-722.
113. Sütçü, M., et al., *Evaluation of Candida species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis*. Turk Pediatri Ars, 2017. **52**(3): p. 145-153.
114. León, C., 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): p. 730-7.
115. Kiliç, F.Z., et al., *A retrospective analysis of patients monitored in a pediatric intensive care unit and an investigation of factors affecting mortality*. Çocuk Acil ve Yogun Bakım, 2016. **3**(3): p. 140.
116. Korulmaz, A., et al., *Mortality risk factors for invasive candidiasis in pediatric intensive care unit*. Mikrobiyoloji Bulteni, 2021. **55**(4): p. 580-591.
117. León, C., et al., *A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization**. Critical Care Medicine, 2006. **34**(3): p. 730-737.
118. Risandy, D.A., et al., *Predicting Candida infection in pediatric intensive care unit using Candida score in a low-resource setting*. Global Pediatric Health, 2021. **8**: p. 2333794X21999152.

119. Zaoutis, T.E., et al., *Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(5): p. e38-45.
120. Jordan, I., et al., *Per-species risk factors and predictors of invasive Candida infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2014. **33**(8): p. e187-e193.
121. Yilmaz, S.D., et al. *The effect of thrombocytopenia on outcome in critically ill children*. 2013.
122. Basu, S., et al., *Candida blood stream infection in neonates: experience from a tertiary care teaching hospital of Central India*. Indian pediatrics, 2017. **54**: p. 556-559.
123. Ostrosky-Zeichner, L., 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 & Infectious Diseases, 2007. **26**: p. 271-276.
124. Matic, T., et al., *Characteristics, risk factors and predictors for candidemia in the pediatric intensive care unit at the University Hospital Centre Zagreb in Croatia: a 9-year retrospective study*. The Pediatric infectious disease journal, 2021. **40**(11): p. 981-986.
125. de Araujo Motta, F., et al., *Risk adjustment for congenital heart surgery score as a risk factor for candidemia in children undergoing congenital heart defect surgery*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **35**(11): p. 1194-1198.