

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL

**BİR YIL BOYUNCA GELİŞEN KANDİDEMİ
VAKALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kültür  l G  NG  R



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve sosyal yaşamda fikirlerini, emeğini ve desteğini cömertce sunan değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Filiz Akata'ya, fikir ve önerilerinden her zaman yararlandığım kıymetli hocam Prof. Dr. Figen Kuloğlu'na eğitimimin her aşamasında ve tez çalışmam sırasında katkılarını daima hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Zerrin Yuluğkural'a ayrıca yetişmemde emekleri olan diğer hoca ve arkadaşlarıma, her koşulda yanımda olan eşime, anneme ve babama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
EPİDEMİYOLOJİ	4
RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
PATOGENEZ	5
KLİNİK	5
TANI	6
TEDAVİ.....	7
GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA.....	24
SONUÇLAR.....	30
ÖZET	32
SUMMARY	34
KAYNAKLAR.....	36
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
AmB	: Amfoterisin b
APACHE	: Acute Physiologic and Chronic Health Care Evaluation
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CRP	: C-Reaktif protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EIA	: Enzim immün assay
I	: Intermediate (Orta derecede duyarlı)
IV	: İntravenöz
MALDI- TOF	: Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
PNA- FISH	: Peptik asit nükleik asit in situ hibridizasyon yöntemi
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
R	: Resistant (Dirençli)
S	: Sensitive (Duyarlı)
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrome
SVK	: Santral venöz kateter
TPN	: Total parenteral nutrisyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Kan kültüründe kandida izole edilmesi kandidemi olarak kabul edilmektedir. Kan kültüründe kandida üremesi hiç bir zaman kontaminasyon kabul edilmemeli ve kandidemi tespit edildiğinde, zaman kaybetmeden kan akımı enfeksiyonu araştırılmalıdır (1). Kandidemilerde en sık izole edilen tür *C. albicans* olmakla birlikte zaman içinde non-albicans kandidalarda artış görülmektedir (2,3). *C. glabrata* artan flukonazol direnci ve *C. krusei* ise flukonazole intrensek dirençli olmalarıyla önem taşımaktadır (4). Tedavi edilmeyen kandidemi olgularında daha yüksek olmak üzere kandidemi vakaları yüksek mortaliteye sahiptir (5).

Tedavide en çok tercih edilen antifungaller, ekinokandinler ve flukonazoldür (6). Tedavi süresi genellikle, negatif kan kültüründen itibaren 14 gün daha tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Kan kültüründe üreyen kandidalarda azoller için antifungal direnç testi yapılması önerilmektedir (7). *C. krusei* flukonazole intrinsik dirençlidir (8) ve tedavisinde ekinokandin kullanılması önerilmektedir (9). Kandidemi tedavisinde flukonazol tedavisi ilk seçeneklerden biri olmakla birlikte, *C. krusei* ve *C. glabrata* için tedavide ekinokandin seçilmesi önerilmektedir (7,10). *C. albicans* için flukonazol direnci düşük olup, *C. albicans*'ların çoğunluğu ekinokandinlere duyarlıdır ancak direnç rapor edilmiştir (11,12). Kandidemi için tür tayini yapılmadan başlanılan empirik tedavide ilk seçenek ekinokandinlerdir. Kritik olmayan hastalarda ve *C. glabrata* veya *C. krusei* düşünülmeyen hastalarda flukonazol alternatif olarak seçilebilir (7).

Çalışmamızın amacı bir yıl içinde hastanemizde saptanan kandidemi vakalarını retrospektif inceleyerek kandidemi insidansı çıkarmaktır. Ayrıca kandida izolatlarında direnç,

kandidemi mortalitesi ve kandida türleri arasında tedaviye yanıt farklılığı değerlendirilecek, mortalite ve morbiditeye etki eden faktörler araştırılacaktır. Çalışma sonucunda hastanemizde görülen fungemilerde kandida türlerinin sıklık sırası ve empirik tedavide seçilebilecek ilaçlar hakkında öngörude bulunabilmek, kandidemi epidemiyolojisi, kandida izolatlarının duyarlılık paternleri ve sağ kalıma etki edebilecek diğer faktörlerin tespit edilmesi, kandidemi mortalite ve morbiditesinin azaltılması amaçlanmaktadır.



GENEL BİLGİLER

Kan kültüründe kandida izole edilmesi kandidemi olarak tanımlanmaktadır (1). *Candida* genusu 350'den fazla türü kapsar. İnsanlarda, diğer memelilerde, balıklarda, hayvansal atıklarda, deniz suyunda, temiz suda, toprakta bulunurlar (13-15). Kandidalar tomurcuklanabilen oval veya yuvarlak şekillerdeki maya mantarlarıdır (16). Mayalar çoğunlukla tek hücre yapısında ve tek çekirdekli, uzamış hif benzeri ya da yuvarlak görüntüdedirler. Çoğalmaları eşeyli sporlanma veya tomurcuklanma (blastokonidyum) şeklindedir. Ana hücrenin bir kısmının uzamasıyla tomurcuklanarak (blastokonidyum) ürerler. Bu çoğalmada hücre duvarının bir kısmı lizise uğrar ve bu kısımdan duvar dışarı doğru balonlaşır. Mitoz ile çoğalan kromozomlar ve diğer hücresel elemanlar ana hücreden yeni hücreye geçer. İki hücre arasında bir septa gelişir böylece hücre çoğalması gerçekleşir. Bazılarında blastokonidyumlar ana hücreden ayrılamaz ve hif benzeri tarzda uzar. Bu yapılara yalancı hif (psödohif) adı verilir ve gerçek hiften bazı farklılıkları vardır. Kandidalarda yalancı ve gerçek hif bulunabilmektedir (17,18).

Kandidalarda; fagositoza direnç, adezyon molekülleri, dimorfizm ve fenotip değişimleri virulans faktörleridir (17). Kalsinörin enziminin önemli bir virülans faktörü olduğu gösterilmiştir (19-21). Kalsinörin inhibisyonu in vivo ve in vitro olarak azol antifungal bileşiklere duyarlılığı artırır (22,23). Kandida türlerindeki hücre duvarı bileşenleri, enfeksiyon sırasında hem humoral hem de hücresel konak immün cevabı uyartabilir (24). Kandidemilerde en sık etken *C. albicans*'tır, ancak son yıllarda non-albicans türlerin izolasyonunda artış tespit edilmiştir (2,3).

EPİDEMİYOLOJİ

Kandidiyazis önemi artan nozokomiyal infeksiyonlardandır (25). İnfeksiyon kaynağı sıklıkla konağın endojen florası olmasına rağmen nozokomiyal kaynaklar da görülmektedir (16). Antifungal ajanlara duyarlılık türler arasından farklılık gösterdiğinden kandidaların prevelansının bilinmesi çok önemlidir. Örnek olarak *C. krusei*'nin tüm izolatları flukonazole dirençlidir, *C. glabrata*'nın flukonazol direnç oranları artmaktadır (26-28). Kandidemilerde %50-70 oranla invaziv kandida infeksiyonları görülmektedir. Kandida türleri Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'nde hastane kökenli kan dolaşımı infeksiyonlarında %8-10 oranla 4. sıradadır (29). Hastanede yatmakta olan hastalarda gelişen enfeksiyonların %1-8'inden fungal enfeksiyonlar sorumludur, yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %10-15'e kadar çıkmaktadır (30).

Yapılan çok merkezli araştırmalarda 2004-2008 yılları arasında 2019 kandidemi izolatu incelenmiş olup %46 oranla *C. albicans* tespit edilmiştir (2). 2. sırada %26 oranla *C. glabrata*, %13 oranla *C. parapsilosis*, %8 *C. tropicalis*, %3 *C. krusei* izole edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer oranlar elde edilse de farklı hasta popülasyonlarında ve farklı coğrafik bölgelerde insidanslar farklılık göstermektedir (2,31,32).

RİSK FAKTÖRLERİ

Yoğun bakımda yatan immünsüpresif hastalar en fazla risk altında olan hasta grubudur (33). Özellikle yanık ve travma hastalarını içeren cerrahi üniteler ve neonatal ünitelerde kandida infeksiyon hızları yüksektir (34,35). Risk faktörleri tablo 1'de listelenmiştir.

İnvaziv kandidiyazis için risk faktörleri; santral venöz kateter (SVK) varlığı, antibiyotik kullanımı, nötropeni, malignite, böbrek yetmezliği, yüksek Acute Physiologic and Chronic Health Care Evaluation (APACHE) skoru, antifungal kullanımı, total parenteral nutrisyon, cerrahi operasyon, nötropeni, ciddi akut pankreatit, transplantasyon, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatış, hemodiyaliz, mekanik ventilasyon, kandida türleri ile kolonizasyon şeklinde özetlenebilir (36).

Tablo 1. Yoğun bakımda yatan hastalar için risk faktörleri (34,35)

SVK
Total parenteral nutrisyon (TPN)
Geniş spektrumlu antibiyotikler
Yüksek APACHE skoru
Akut böbrek yetmezliği
Cerrahi operasyon, özellikle abdominal cerrahi
Gastrointestinal perforasyon ve anastomoz kaçağı
Travma veya yanık
İleri yaş

SVK: Santral venöz kateter; **TPN:** Total parenteral nutrisyon; **APACHE:** Acute Physiologic and Chronic Health Care Evaluation.

PATOGENEZ

Kandida'nın kan dolaşımına erişebilmesi için üç ana yol vardır. Bunlar; gastrointestinal sistem mukozasından geçiş yoluyla, damar içi katater yoluyla, pyelonefrit gibi lokalize bir infeksiyon odağından yayılım yoluyla (37,38).

Gastrointestinal Sistem

Hem nötropenik hastalarda hem de yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kan dolaşımına giren kandida türleri için muhtemelen en sık mekanizma gastrointestinal sistem mukozasından penetrasyonudur. Kandida türleri normal bağırsak mikrobiyotasının bir üyesidir. Birçok nedene bağlı olarak mayalar aşırı çoğalır ve bağırsaktan kana geçer. Bağırsak mukozasını bozan kemoterapötik ajanlar, hematolojik maligniteleri olan hastalarda kandidaların bağırsaktan kana geçmesine izin vermede önemli bir rol oynamaktadır (38).

Damar İçi Kateter Yolu

Damar içi kateterler, özellikle santral venöz kateterler kandidalara bağlı gelişen kan akımı infeksiyonları için önemli bir kaynak oluşturur (16,35,39).

KLİNİK

Kandida türleri nedeniyle oluşan infeksiyonlar, insanlardaki morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri olup; yüzeysel ve mukozal infeksiyonlardan, kandidemi ve metastatik organ tutulumu ile ilişkili invaziv hastalığa kadar değişen çeşitli klinik tablolara neden olur (40).

Lokal mukokutanöz infeksiyonlar, vulvovajinit, orofaringeal kandidiyazis, mastit, özofajit, balanit ve kronik mukokutanöz kandidiyazistir (7).

İnvaziv fokal infeksiyonlar, menenjit, üriner sistem infeksiyonu, endokardit, endoftalmi, osteoartiküler infeksiyonlar, peritonit ve intraabdominal infeksiyonlar, pnömoni, ampiyem, mediastinit ve perikardit olarak görülmektedir (7).

Kronik dissemine kandidiyazis (hepatosplenik kandidiyazis), nerdeyse tamamı hematolojik malignitesi olan ve nötropeni epizotundan hemen sonra görülen klinik bir tablodur (41).

Kandidemi, kan kültüründen kandida izole edilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Kandidemi, invaziv kandidiyazisin en sık klinik tablosudur (1).

TANI

Tanı için en sık kullanılan yöntem organizmanın kan kültüründen izole edilmesidir. Ancak kan kültürü tekniklerinin duyarlılığı düşüktür. Yapılan bazı çalışmalarda, otopside yaygın kandidiyazisi bulunan hastaların yaklaşık yarısında kan kültürlerinin pozitif olduğu tespit edilmiştir (42). Kan kültüründen kandida izole edilme süresini azaltmak amaçlı bir çok teknik geliştirilmiştir. Peptik asit nükleik asit in situ hibridizasyon yöntemi (PNA- FISH) ile kan kültürü sinyali sonrası saatler içinde *C. albicans* ve *C. glabrata* tanımlanabilmektedir (43,44). Bir diğer teknik ise MALDI- TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) kütle spektrometrisidir. Bu teknikle *Candida* spp kaynaklı proteinler bir kan kültüründe izole edilip kendi veri tabanı ile karşılaştırılır (45).

Beta-D-Glukan Testi

Dolaşımdaki kandida antijenlerinin veya metabolitlerinin saptanması, antikora dayalı yöntemlerden daha umut verici bulunmaktadır (46). Selüloz membranlarla diyaliz, amoksisilin klavulonat kullanımı, glukan ile temaslı örnek alma tüpleri, özellikle *S. pneumoniae* ve diğer gram pozitif bakteriyemiler yalancı pozitifliklere sebep olabilmektedir. Farmakokinetiği tam anlaşılmamış olsa da seri ölçümlerin düşüş göstermesi tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur (47).

Mannan Antijeni ve Anti Mannan Antikorları

Mannan, kandida hücre duvarı yapısında bulunan polisakkarittir. Kandidemilerde dolaşımda bulunabilir. Enzim immün assay (EIA) ve lateks aglütinasyon yöntemleri ile

serumda tespit edilebilmektedir. Mannan antijeni ve antikorunun kombine kullanımı ile en iyi sonuçlar alınmıştır (47).

Kandida Nükleik Asitlerinin Tespiti

Kandideminin erken tespit edilmesi amaçlı kandida Deoksiribo Nükleik Asitlerinin (DNA) tespit edilmesi araştırılmıştır. Polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) bir mikroorganizmanın çoklu kopyalı genlerini tespit etmektedir. Farklı gen hedefleri kullanılarak çalışılmıştır. Kanıtlanmış/ yüksek olası veya şüpheli invazif kandidiyazis olgularını içeren bir metaanalizde duyarlılık %95, özgüllük %92 bulunmuştur (48). Kandida ile kolonize vakalarda özgüllük düştüğünden dolayı veriler sınırlıdır. PCR, kandidemi varlığında kan kültürüne göre daha erken sonuç verebilmektedir. Ancak insan örneklerinde kandida DNA'sının direkt moleküler yöntemlerle izole edilmesi standardize değildir ve erken bir belirteç olarak kullanılması ile ilgili veriler de sınırlıdır (47).

TEDAVİ

Kan kültüründe kandida üremesi hiç bir zaman kontaminasyon kabul edilmemelidir. Kandidemi tespit edildiğinde, zaman kaybetmeden kan akımı enfeksiyonu araştırılmalıdır. Birçok hastada kandidemi, çeşitli organlardan kaynaklanabilecek invaziv kandidiyazisin klinik bir tablosudur (1).

Tedavide en sık kullanılan antifungal ajanlar: ekinokandiler; kaspofungin, mikafungin, anidulafungin ve flukonazoldür. Tüm ekinokandinler ve azoller, amfoterisin B (AmB)'ye göre daha iyi tolere edilir. AmB toksisite riski nedeniyle daha nadir kullanılmaktadır (6). Tüm vakalarda kandidemi, bir antifungal ajanla tedavi edilmeyi gerektirir (7). Hiçbir zaman sadece kateterin çıkartılmasının yeterli bir tedavi olduğu varsayılmamalıdır. Birçok çalışmada kandidemiye bağlı yüksek mortalite oranları tespit edilmiştir. Antifungal bir ajanla tedavi edilmeyenlerde daha yüksek mortalite oranları tespit edilmiştir (5,49,50).

Nötropenik Olmayan Hastalar

Nötropenik olmayan hastalarda tedavide ilk seçenek ekinokandinlerdir. Flukonazol, belirli hastalarda ekinokandinlere alternatif kabul edilebilir bir ajan olarak ilk tedavide kullanılabilir. Bu hastalar, flukonazole dirençli kandida türlerine sahip olma ihtimali düşük olan kişiler ve klinik durumu kritik olmayan hastalardır (7). Ekinokandin dozları, anidulafungin 200 mg yükleme dozu sonrasında günde 100 mg intravenöz (IV), kaspofungin

70 mg yükleme dozu sonrasında günde 50 mg IV, mikafungin günde 100 mg IV şeklindedir. Flukonazol 800 mg yükleme dozu sonrası günde 400 mg IV veya oral kullanılmaktadır. Flukonazol oral ve IV biyoyararlanımı eşit olan bir antifungaldir. Ağızdan ilaç alamayanlarda, gastrointestinal emilimi iyi olmayan hastalarda ve klinik durumu ciddi hastalarda IV formülasyon tercih edilmelidir (7,51). Lipid formülasyon AmB; diğer antifungallere direnç olması ya da intolerans olması durumunda, kabul edilebilir bir alternatif olarak tedavide kullanılabilir (7).

Nötropenik Hastalar

Nötropenik hastalarda tedavide ilk seçenek ekinokandinlerdir. Bir diğer alternatif ise lipid formülasyon AmB'dir. Ancak bu rejim daha toksiktir. Flukonazol kullanımı daha önce azol kullanılmayan klinik olarak stabil hastalarla sınırlandırılmalıdır (7).

Oral Ardışık Tedavi

Nötropenik ve nonnötropenik hastalar klinik olarak stabilse, tekrarlayan kan kültürleri negatifse, üreyen kandida izolatı flukonazol duyarlı ise 5-7 gün sonra oral flukonazole geçiş yapılabilir. *C. krusei* flukonazole doğal dirençli olduğu için oral ardışık tedavide vorikonazol tercih edilmelidir (7).

Tedavi Süresi

Metastatik komplikasyonu olmayan hastalarda son negatif kan kültüründen itibaren en az 14 günlük tedavi süresi önerilmektedir. Tedavi başlangıcı sonrası negatif kan kültürü tespit edilene kadar kan kültürleri günlük veya gün aşırı tekrarlanmalıdır. Tekrarlayan kan kültürleri pozitif geliyorsa endokardit ve apse gibi metastatik odaklar araştırılmalıdır (7).

Santral kateter ilişkili kandidemi vakalarında, kaynak olan santral kateter olabildiğince erken çıkarılmalıdır (7). Yapılan bir çok çalışmada kateter çekilmediğinde mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (49,52-54). Kateter çekildiğinde ise kandideminin daha çabuk kontrol altına alındığı tespit edilmiştir (52,55). Sadece kateter çekilmesi hiç bir zaman tedavi için yeterli olmayıp, mutlaka uygun antifungal bir ajanla tedavi edilmesi gerekmektedir (7).

Empirik antifungal tedavi; invaziv kandidiyazis için risk faktörü taşıyan, tekrarlayan ateşin olduğu ve bilinen başka bir ateş nedeni bulunamayan kritik hastalarda düşünülmelidir. Empirik antifungal tedavi kararı alınırken bu karar, risk faktörleri, kandidemi belirteçleri ve steril olmayan kültür sonuçları göz önünde bulundurularak klinik olarak alınmalıdır. Empirik

tedavinin başlangıcından sonra invaziv kandidiyazisi kanıtlanamayan ve empirik antifungal tedaviye 4-5 günde klinik yanıt olmayan veya yüksek negatif prediktif değere sahip kültür dışı tanısal bir testi negatif olan hastalar için antifungal tedavinin durdurulması düşünülmelidir (7).

Antifungal Ajanlar

Kandidemi tedavisinde ekinokandinler, azoller ve polyenler kullanılmaktadır (7).

Ekinokandinler: Ekinokandinler kaspofungin, anidulafungin ve mikafungini içerir. Ekinokandinler 1,3-beta-D-glukan sentezini nonkompetitif inhibe eder. 1,3-beta-D-glukan mantar hücre duvarının komponentidir (56). Ekinokandinler çoğu kandida türüne sidal etki gösterir. *C. glabrata* veya *C. krusei*'den şüphelenilen veya izole edilen hastalarda ya da daha önce azol kullanım öyküsü olan hastalarda, azoller yerine ekinokandinler tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmelidir (10). Ekinokandinler, kandida türlerine karşı geniş spektrumlu etkileri nedeniyle kandidemi ve invaziv kandidiyazis tedavisinde yaygın şekilde kullanılırlar. Ekinokandinler için en yüksek Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'de tespit edilmiştir. Ekinokandinlere karşı direnç yakın zamana kadar birkaç vakada tespit edilmiştir. Bununla birlikte kazanılmış direnç özellikle *C. glabrata*'da giderek artmaktadır. Ekinokandin direncinin mekanizması tüm türlerde benzerdir ve ekinokandinler tarafından hedeflenen enzimi kontrol eden FKS1 veya FKS2 genlerinde mutasyonlar ile direnç gelişir (57). Ekinokandinler, göz, santral sinir sistemi ve üriner sistem dışındaki tüm dokularda terapötik konsantrasyonlara ulaşır (58).

Azoller: Flukonazol, kandidiyazis tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Azoller temel olarak sitokrom P450'ye bağımlı bir enzim olan 14 alfa lanosterol demetilaz'ı inhibe ederek etki gösterirler. Bu enzim, mantar hücre membranının en önemli yapıtaşı olan ergosterolün lanosterolden dönüşümünü sağlar (59). Diğer azoller, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol, isavuconazole'dür. Flukonazol mayalarda AmB kadar etkilidir ancak küf mantarlarına etkili değildir (60).

Vorikonazolün kandida türlerine karşı aktivitesi, flukonazolünkinden daha üstün olup, flukonazole kıyasla daha düşük minimal inhibitör konsantrasyonlarına sahiptir. Özellikle *C. glabrata*'da olmak üzere flukonazol ve vorikonazol arasında çapraz direnç sıklıkla

görülmektedir. Vorikonazolün *C. krusei*'ye olan in vitro etkinliği, flukonazolün etkinliğinden belirgin şekilde daha iyidir (61).

Posakonazol kandida infeksiyonlarının primer tedavisinde kullanılmamaktadır. Vorikonazole benzer şekilde kandidalara in vitro etkinlik gösterir. Orofaringeal kandida infeksiyonları dışındaki kandida infeksiyonlarında kullanım ile ilgili yeterli veri ve kanıt bulunmamaktadır (7).

İtrakonazol sadece oral formülasyonu olan bir antifungal ajandır. İnvaziv kandidiyazis tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Flukonazol ile tedavi edilemeyen mukozal kandidiyazis tedavisinde önerilmektedir (62).

AmB: Polyenler, mantar membranına bağlanıp selektif antifungal aktivite gösterirler. Bu selektif durum ilacın ergosterole gösterdiği yüksek avidite ile ilişkilidir. Amfoterisin B deoksikolat, seneler boyunca invazif kandida infeksiyonlarının tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmıştır. Sonralarda toksik etkilerinden dolayı kullanımı giderek azalmıştır. Kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği uygulama sırasında gelişen akut reaksiyonlar (halsizlik, yüksek ateş, bulantı, hipoksemi ve hipotansiyon gibi) ve nefrotoksisitedir (63). Çok daha az yan etki görülmesi nedeniyle lipit formülasyon AmB, klasik AmB'ye göre daha sık kullanılmaktadır. Ancak lipit formülasyonlar daha pahalıdır.

Kandida Skoru

Kandida infeksiyonu riski yüksek olan hastaları tespit etmek amacı ile León ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Prospektif 1699 hastayı içeren bir kohort çalışmada, major cerrahi girişim öyküsü (1 puan), ağır sepsis (2 puan), çoklu kolonizasyon (1 puan), total parenteral nutrisyon (1 puan) parametreleri ile invaziv kandidiyazis riskinin öngörülebildiğini belirtmişlerdir. Sınır değer olarak 2,5 ve üstü değerler kullanıldığında, %81 duyarlılığı ve %74 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir (64).

107 hasta ile yapılan çok merkezli bir kohort çalışma ile kandida skorlaması değerlendirilmiş, eşik değer 3 kabul edildiğinde negatif prediktif değer % 97,7 olduğu tespit edilmiştir (65).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA KURGUSU

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yatan kandidemi tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, tedavi ve mortalite ile ilişkili faktörlerin tespit edilmesi amacıyla retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.03.2015 tarihinde onay verildi (Ek 1).

Çalışmamızda 01.05.2015 ve 01.05.2016 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde erişkin servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatan ve kandidemi tanısı alan 81 hastanın retrospektif analizi yapıldı. Çalışmaya 18 yaş altında olan hastalar dahil edilmedi. Hastanemizde bir yıl içinde gelişen 18 yaş ve üstü kandidemi vakaları retrospektif olarak incelenerek, vakaların üreyen kandida izolatlarının duyarlılık paternleri, kan kültürünün alınma tarihi baz alınarak değerlendirilen epidemiyolojik verileri ve sağ kalıma etki edebilecek diğer faktörleri ile kandideminin bir klinik projeksiyonunun çıkarılması amaçlandı.

Kan kültüründe kandida izole edilmesi kandidemi olarak tanımlanmakta olup çalışmamızda 1 yıl içinde 81 kandidemili vaka incelenmiştir. Kan kültürü şişelerine yaklaşık 10 ml kan enjekte edilip ve otomatize kan kültürü sistemi (Bactallert 460) kullanılarak çalışılmıştır. Bu sistemde pozitif sinyal veren kültürlerle Gram boyama yapıldı. Gram boyamada maya görülen şişelerden kanlı agar besiyerine seyreltme ekimi yapıp 1-2 gün enkübe (37 °C) edildi. Saf üreme olup olmadığı kontrol edildikten sonra saf maya üremesi olanlar için germ tüp testi uygulandı. Germ tüp oluşturan maya izolatları *C. albicans* olarak

isimlendirildi. Germ tüp oluşturmayanlar albicans-dışı kandida kabul edilip tiplendirme yapıldı. Tiplendirme için aşağıdaki yöntemler uygulandı.

Konvansiyonel Yöntem

Sabouraud dekstroz agar, sikloheksimid ilaveli Sabouraud dekstroz agar, sıvı Sabouraud, laktoz ve üreaz besiyerlerine enkübe edilerek maya izolatlarının üreme özellikleri, biyokimyasal özellikleri ve renk değişimleri incelenerek tiplendirme yapıldı.

Cornmeal Agar (Mısırözlü Agar)

Maya izolatlarını çok fakir besiyeri olan mısırözlü besiyerine ekip spor oluşturmalarını indükleyerek türe özgü blastospor oluşumu incelendi.

API 20 C Sistemi

Karbonhidratları asimile edip etmemesine göre oluşturduğu reaksiyonlar incelendi ve isimlendirildi.

VITEK-2 Compact Otomatize Sistemi

81 örnekten 61 tanesine VITEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) ile antibiyogram yapıldı. Flukonazol, AmB, mikafungin, vorikonazol antibiyogramları değerlendirilip MIC değerleri tespit edildi. Saptanan sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre değerlendirilerek, duyarlı, dirençli ya da orta duyarlı olarak değerlendirmeye alındı. Germ tüp oluşturmayanlar albicans-dışı kandida kabul edilip bu örneklerle identifikasyon yapıldı.

Mortalite değerlendirmesinde antifungal tedavi bitene kadar hayatta kalma kriter olarak alındı. Kan kültürü sinyal süresinden itibaren 30 gün süresince hayatta kalanlar, 30 günlük sağ kalım değerlendirmesinde sağ olarak değerlendirildi. Tedavi süresi son negatif kan kültüründen itibaren en az 14 gün olarak belirlendi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Mortalite (sağ-ölü) niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Mortalite durumunu

etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.



BULGULAR

Çalışmamızda retrospektif olarak bir yıl süre içinde 18 yaş ve üzeri 81 kandidemili vaka değerlendirmeye alındı. Aynı sürede 35066 hasta tetkik ve tedavi amaçlı hastanemize yatırılarak takip ve tedavi edildi. Kandidemi insidansı onbinde 23 (%0,23) olarak hesaplandı. Olgu fatalite hızı %52 olarak hesaplandı. 30 günlük sağ kalım %40 olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 81 kandidemili hastanın 51'i (%63) erkek, 30'u (%37) kadın idi. Çalışma kapsamındaki 81 hastanın genel yaş ortalaması 61,94 ($\pm 17,896$ ss), minimum yaş değeri 18, maksimum yaş değeri 92 ve medyan yaş ise 65'dir. Kandidemi vakalarının servislere göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

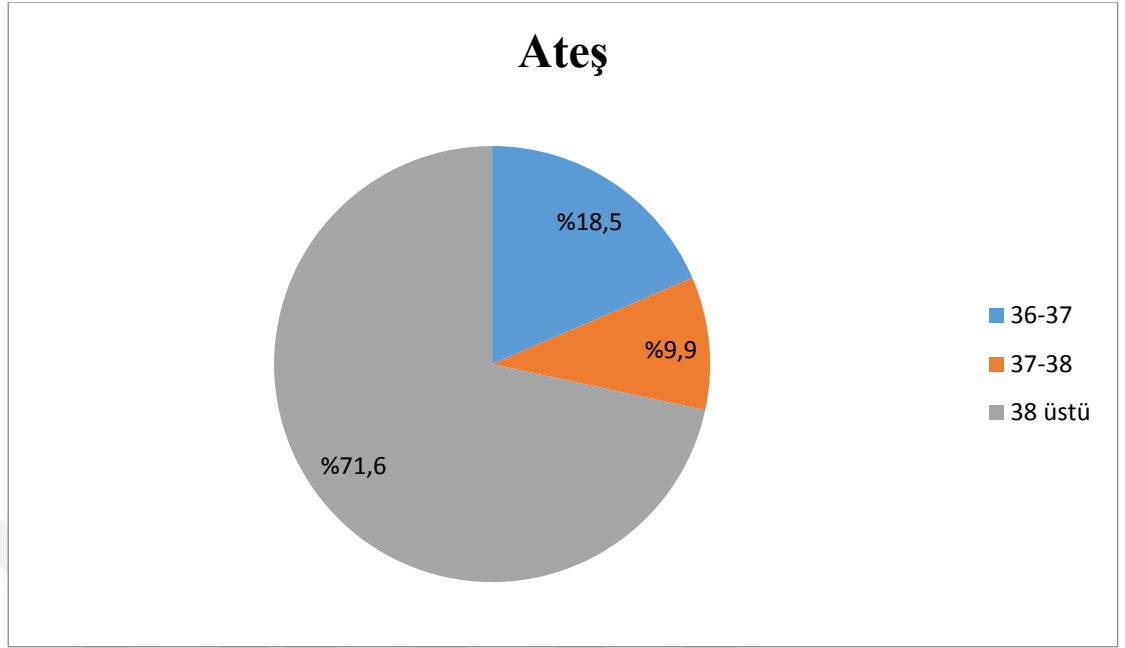
Vakaların özgeçmişinde kronik hastalık olarak; 31 (%38,3) tanesinde hipertansiyon, 30 (%37) tanesinde malignite, 22 (%27,2) tanesinde serebrovasküler hastalık, 14 (%17,3) tanesinde diabetes mellitus, yedi (%8,6) tanesinde kronik böbrek yetmezliği tespit edildi. Vakaların kandida üreyen kan kültürünün alındığı tarih değerlendirmelerinde, 16 (%19,8) tanesinde hipotansiyon, 40 (%49,4) tanesinde taşikardi tespit edildi, 30 (%37) tanesi Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) negatif idi, ortalama ateş değeri 37,820 °C ($\pm 0,855$ ss) olarak tespit edildi, ortalama nabız değeri 93,60 atım/ dakika ($\pm 19,01$ ss) olarak tespit edildi, ortalama lökosit değeri 11721/ mm³ (± 6199 ss) olarak tespit edildi, ortalama sola kayma %77,15 ($\pm 20,49$ ss) olarak tespit edildi, ortalama C-Reaktif protein (CRP) değeri 130,08 mg/ lt ($\pm 69,02$), medyan CRP değeri 139 mg/ lt olarak bulundu. Sola kayma değeri olarak %80 ve üzeri değerler alındı, 52 (%64) vakada %80 ve üzeri sola kayma tespit edildi.

Tablo 2. Kandidemi vakalarının yattığı servislere göre dağılımı

Yattığı servis	Kandidemi olguları, n (%)
Yoğun Bakım Üniteleri	54 (66,6)
Cerrahi	20 (24,7)
Reanimasyon	18 (22,2)
Dahili	15 (18,5)
Kalp Damar Cerrahisi	1 (1,2)
Genel Cerrahi servisi	8 (9,9)
Medikal Onkoloji servisi	4 (4,9)
Gastroenteroloji servisi	3 (3,7)
Beyin ve Sinir Cerrahisi servisi	3 (3,7)
Hematoloji servisi	2 (2,5)
Göğüs Hastalıkları servisi	2 (2,5)
İnfeksiyon Hastalıkları servisi	1 (1,2)
Kalp Damar Cerrahisi servisi	1 (1,2)
Kadın Doğum servisi	1 (1,2)
Kardiyoloji servisi	1 (1,2)
Nöroloji servisi	1 (1,2)

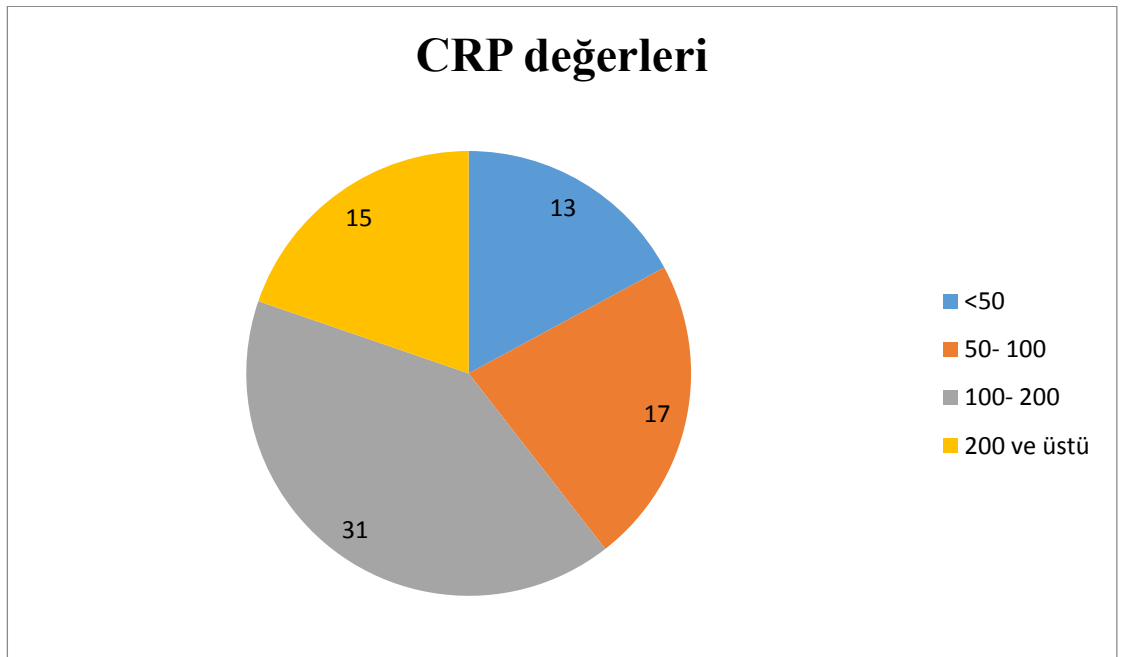
Toplam 51 vakada negatif kan kültürü görülebilmiş olup ortalama negatif kan kültürü görülme süresi 6,04 gün ($\pm 4,81$ ss) olarak tespit edildi. Vakaların aldığı antibiyotiklerin, Kandida üreyen kan kültürünün alındığı tarih itibariyle kaçınıcı günde olduğu antibiyotik kullanma süresi olarak değerlendirildi, ortalama antibiyotik kullanım süresi 18,25 gün ($\pm 12,49$ ss) olarak tespit edildi.

Vakaların ateş değerleri; 36-37 °C arası 15, 37-38 °C arası sekiz, 38 °C ve üstü 58 adet hasta olmak üzere gruplandırıldı. 36 °C altı değerde ateşe sahip olan vaka yoktu. Yüzdesel değerler Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Vakaların ateş değerlerinin yüzdesel dağılımı

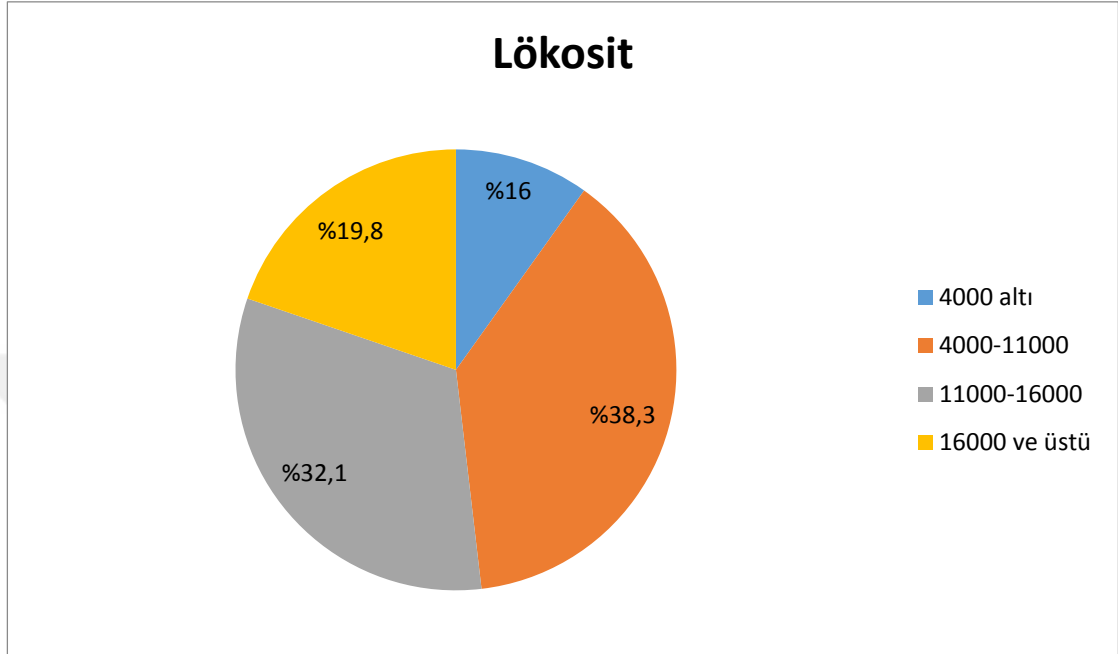
Vakaların CRP değerleri, 50 mg/ lt'nin altında, 50-100 mg/ lt arasında, 100-200 mg/ lt arasında, 200 mg/ lt ve üstü olmak üzere gruplandırıldı. CRP değerleri gruplandırma sayıları Şekil 2'de gösterilmiştir.



CRP: C-Reaktif protein.

Şekil 2. Vakaların C-Reaktif protein değerlerinin dağılımı

Vakaların lökosit değerleri 4000/ mm³ altında sekiz, 4000-11000/ mm³ arasında 31, 11000-16000/ mm³ arasında 26, 16000/ mm³ ve üzerinde 16 adet olmak üzere gruplandırıldı. Yüzdesel değerler Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Vakaların lökosit değerlerinin yüzdesel dağılımı

Alınan kan kültürünün maya sinyali verme süresi ortalama 1,47 gün ($\pm 0,743$ ss) olarak tespit edilmiş olup en uzun süre dört gündür. Vakaların kandida üreyen kan kültürü alındığı tarih ve 15 gün öncesine kadar olan idrar kültürleri, endotrakeal aspirat veya balgam kültürleri ve aspirat kültürleri kandida üremesi yönünden incelenmiş olup, 41 (%50,6) vakada idrar kültüründe, sekiz (%9,9) vakada endotrakeal aspirat-balgam kültüründe, üç (%3,7) vakada aspirat kültüründe kandida üremesi tespit edilmiştir.

Vakaların hastaneye yatışından itibaren kandida üreyen kan kültürü alındığı tarihe kadar geçen süre hastane yatış günü olarak değerlendirildi. Vakaların ortalama hastane yatış günü 33,11 ($\pm 30,701$ ss) olarak hesaplandı. Vakaların hastane yatış gününe göre gruplandırma sayıları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Vakaların hastane yatış günü gruplandırılması

Hastane yatış günü	Kandidemi olguları, n (%)
0-7 gün	12 (14,8)
7- 14 gün	13 (16,0)
14 gün ve üzeri	46 (69,1)
Toplam	81 (100)

Vakaların kandida üreyen kan kültürünün alındığı tarih baz alınarak yapılan değerlendirmede, 29 (%35,8) tanesinde akut böbrek yetmezliği olduğu tespit edildi. Vakaların 28 (%34,6) tanesi inotrop tedavi almaktaydı, 76 (%93,8) tanesine mide asit supresyonu uygulanmaktaydı. Son 15 gün içinde antibiyotik kullanılan vaka sayısı 77 (%95,1) bulundu. Son 15 gün içinde kan ürünü kullanılan hasta sayısı 61 (%75,3) olarak tespit edildi. 65 (%80,2) hastada SVK kullanımı vardı. Vakaların kandidemi gelişiminden önceki son 1 ay içinde antifungal ilaç kullanımı, antifungal ilaç maruziyeti olarak değerlendirilmiş olup toplam 11 (%13,6) vakada mevcuttu. Bunlardan altı tanesinde *C. parapsilosis*, üç tanesinde *C. albicans*, bir tanesinde *C. lusitanea*, bir tanesinde *C. norvogensis* üremesi tespit edildi. *C. glabrata* üreyen yedi vakanın hiçbirinde antifungal ilaç maruziyeti tespit edilemedi.

C. albicans ve non-albicans kandida grupları arasında flukonazol kullanımı, yaş, hastane yatış şekli, major cerrahi öyküsü, transfüzyon öyküsü açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında SVK kullanımı açısından değerlendirildiğinde non-albicans kandida grubunda SVK kullanımının daha fazla sayıda olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Yoğun bakım ünitelerinde yatan ve servislerde yatan hastalar *C. albicans* ve non-albicans izole edilmesi açısından değerlendirildiğinde, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daha fazla sayıda non-albicans kandida izole edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$).

Sağ kalım antifungal tedavi bitimine kadar hayatta kalan hastalar için tanımlandı, vakaların 38 (%47,5)'i bu tanıyı sağladı. Empirik tedavide flukonazol 65 (%86,7) hastada kullanılmış olup, anidulafungin sekiz (%10,7), vorikonazol bir (% 1,3), liposomal AmB bir (%1,3) hastada kullanılmış olarak tespit edildi. Kültürde üreme sonuçlarıyla antifungal değişim sonrası tedavi değerlendirilmesinde, flukonazolün 46 (%68,7), anidulafunginin 15 (%22,4), vorikonazolün iki (%3,0), kaspofunginin iki (%3,0), liposomal AmB'nin iki (%3,0) hastada kullanılmış olduğu tespit edildi.

Kateter infeksiyonu 44 (%54,3) hastada, iki hastada batın içi odağa bağlı kandidemi, bir hastada üriner sistem infeksiyonuna bağlı kandidemi, bir hastada endokardit tanıları tespit edilmiş olup, 33 (%40,7) hastada herhangi bir kandidemi odağı tespit edilemedi.

Tablo 4. Üreyen kandidaların tür dağılımı

Üreyen kandida	Sayı, n (%)
<i>C. albicans</i>	38 (46,9)
<i>C. parapsilosis</i>	24 (29,6)
<i>C. glabrata</i>	7 (8,6)
<i>C. tropicalis</i>	4 (4,9)
<i>C. lusitaniae</i>	4 (4,9)
<i>C. krusei</i>	1 (1,2)
<i>C. dubliniensis</i>	1 (1,2)
<i>C. norvegensis</i>	1 (1,2)
<i>C. spp</i>	1 (1,2)

Üreyen kandida izolatlarının duyarlılık paternleri Tablo 5’te gösterilmiştir. Toplam 61 kandida izolatında antibiyograma bakılabildi.

Tablo 5. Kandida izolatların duyarlılık paternleri

	Flukonazol			AmB			Mikafungin			Vorikonazol			Toplam
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
<i>C. albicans</i>	32	0	1	24	6	3	32	1	0	31	0	2	33
<i>C.parapsilosis</i>	14	0	3	17	0	0	17	0	0	16	1	0	17
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	6	0	0	6	0	0	-	-	-	6
<i>C. tropicalis</i>	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4
<i>C. krusei</i>	-	-	-	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Toplam	50	0	4	52	6	3	60	1	0	52	1	2	61

C: Candida, S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli, AmB: Amfotersin b.

Antibiyogram yapılan 33 *C. albicans* izolatının 32 tanesi flukonazole duyarlı, bir tane izolat flukonazol dirençli tespit edildi. Aynı izolat vorikonazole de dirençli idi. Flukonazol dirençli tespit edilen izolata germ tüp testi tekrarlandı ve VITEK- 2 otomatize sistemi ile identifikasyon konfirme edildi. 33 *C. albicans* izolatının 24 tanesi AmB'ye duyarlı, üç tanesi dirençli, altı tanesi orta duyarlı tespit edildi. Mikafungine karşı bir izolat orta duyarlı tespit edilmiş olup kalan 32 izolat duyarlı bulundu. Vorikonazol için iki izolat dirençli tespit edilip geri kalan 31 tanesi duyarlı olarak bulundu.

Antibiyogram uygulanan 17 *C. parapsilosis* izolatının 14 tanesi flukonazole duyarlı 3 tanesi dirençli tespit edildi. 17 izolatın hepsi mikafungin ve AmB'ye duyarlı idi. Vorikonazole karşı bir izolat orta duyarlı tespit edilmiş olup bu izolat aynı zamanda flukonazole dirençli idi. Kalan 16 izolat vorikonazole duyarlıydı.

Antibiyogram uygulanan altı *C. glabrata* izolatının altısı da mikafungin ve AmB ye duyarlı tespit edildi. Antibiyogram uygulanan dört *C. tropicalis* izolatının hepsi flukonazol, AmB, mikafungin ve vorikonazole duyarlı tespit edildi. Antibiyogram uygulanan bir adet *C. krusei* izolatı AmB ve mikafungine duyarlı tespit edildi.

Toplam bakılan 61 adet antibiyogram testi sonuçlarında 4 (% 6,55) adet flukonazol dirençli izolat tespit edilmiştir. 81 kandida izolatında içinde azol dirençli kandida izolatları ile *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatlarının toplam sayısı 15 (% 18,51) olarak tespit edildi. Bir *C. albicans* türünde hem flukonazol hem vorikonazol e direnç tespit edildiğinden toplam azol direncine bir kez eklendi. Mikafungin için bir adet orta duyarlı izolat tespit edilmiş olup geri kalan 60 tanesi duyarlı tespit edildi. Vorikonazol için direnç durumu incelendiğinde iki izolat dirençli, bir izolat orta duyarlı ve 52 izolat duyarlı olarak tespit edildi. Vorikonazole orta duyalı olarak bulunan *C. parapsilosis* izolatı aynı zamanda flukonazole de dirençli idi.

Çalışmaya alınan 54 yoğun bakım hastasında üremenin olduğu kan kültürünün alınma tarihi itibariyle kandida skoru hesaplandı. 31 hastanın puanlaması 3'ün altında tespit edildi. Skorlamaya göre 3 ve üzerinde puana sahip olan 23 hasta tespit edildi. Yoğun bakımda yatan hastaların skorlama değerleri Tablo 6'da detaylı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla kandida skorlamasının duyarlılığı %42 olarak hesaplandı.

Tablo 6. Vakaların kandida skrolama dağılımı

Puan	Ağır Sepsis		TPN		Cerrahi		Kolonizasyon		Toplam hasta sayısı n (%)
	-	+	-	+	-	+	-	+	
0									2 (3,7)
1	7	0	4	3	3	4	7	0	7 (13)
2	11	11	11	11	12	10	21	1	22 (40)
3	1	11	2	10	10	2	10	2	12 (22,2)
4	0	10	0	10	3	7	7	3	10 (18,5)
5	0	1	0	1	0	1	0	1	1 (1,9)
Toplam	21	33	19	35	30	24	47	7	54 (100)

TPN: Total parenteral nutrisyon.

Mortalite üzerine yaş, malignite ve hastanede yatış şeklinin etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde yaş ($p=0,016$) ve malignitenin ($p=0,008$) anlamlı oldukları bulundu. Buna göre yaşın bir birim artması mortalite riskini %5,4 birim arttırdığı ($p=0,025$), malignite gözlenmesinin ise riski $OR=12,111$ kat arttırdığı ($p=0,014$) tespit edildi. Mortalite üzerine etki etmesi beklenen faktörlerin istatistiksel incelemesi Tablo 7’de gösterilmiştir. Bir vakanın tedaviyi kabul etmeyip kendi isteği ile taburcu olması üzerine mortalite değerlendirilmesine alınmadı. Antifungallerin tedavide kullanımı mortalite açısından karşılaştırıldığında, antifungal gruplar arasında mortaliteye etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Hastaların mortalitesi üzerine etki edebilecek faktörlerin istatistiksel incelenmesi

	Mortalite		p
	Ölü (n=42)	Sağ (n=38)	
Yaş	67,3 ± 14,7	55,9 ± 19,6	0,016
Ateş	37,9 ± 0,8	37,8 ± 0,9	>0,05
Nabız	97,4 ± 20,4	89,7 ± 17	>0,05
Sistolik Tansiyon mm/ hg	111,9 ± 30,1	114 ± 21,8	>0,05
Diastolik Tansiyon mm/ hg	64,2 ± 14,4	67,1 ± 12,9	>0,05
Dakika Solunum Sayısı	17,6 ± 3,7	17,9 ± 3,8	>0,05
Lökosit / mm3	10781,2 ± 6333,5	12636,1 ± 6016,7	>0,05
Ne %	76,9 ± 23,1	77,5 ± 17,7	>0,05
CRP mg/ lt	137,8 ± 70,2	121,2 ± 68,5	>0,05
Sedimantasyon	66,3 ± 21	85,1 ± 39,3	>0,05
İlk negatif kan kültürü	4,9 ± 2,9	6,6 ± 5,4	>0,05
Antibiyotik günü	18,4 ± 11,8	16,9 ± 11,4	>0,05
Hastane yatis günü	30,4 ± 27,9	35,1 ± 33,6	>0,05

CRP: C-Reaktif protein.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar ile servislerde yatan hastalar 30 günlük sağ kalım açısından değerlendirildiğinde, yoğun bakım ünitesinde yatan hasta grubunda 30 günlük sağ kalım serviste yatan hastalara göre daha düşük tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Ağır sepsisi olan hastalarla olmayan hastalar 30 günlük sağ kalım açısından değerlendirildiğinde, ağır sepsisi olan hastalarda 30 günlük sağ kalım daha düşük tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$).

Tablo 8. Mortalite üzerine; yaş, malignite ve hastane yatış şeklinin etkisinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Beta	p	OR	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,052	0,025	1,054	1,006	1,103
Malignite					
Yok			1 (referans)		
Var	2,494	0,014	12,111	1,672	87,750
Yatış şekli		0,109			
Yoğun bakım	1,667	0,054	5,294	0,969	28,925
Servis	0,136	0,864	1,146	0,242	5,428
Constant	-2,266	0,116	0,104		

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri Ek 2’de verilmiştir.

TARTIŞMA

Sağlık bakımı ile ilişkili kan akımı infeksiyonlarının sık etkenlerinden biri de kandidalardır. A.B.D’nde, sağlık bakımı ile ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında 3 veya 4. sırada yer almaktadır (40). Kollef ve arkadaşlarının (66) yaptığı bir çalışmada septik şoklu hastalarda daha yüksek olmak üzere kandidemiye atfedilen mortalite %47 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda olgu fatalite hızı olarak yapılan değerlendirmede kandidemiye bağlı ölüm %52, 30 günlük sağ kalım %40 olarak tespit edildi.

Pfaller ve arkadaşlarının 1996-2003 yılları arasında yaptığı bir çalışmada invaziv kandidiyazis insidansı 10000 hastane taburculuğunda yıllık 19-24, 100000 popülasyonda yıllık 22-24 olarak tespit edilmiş (16). Çalışmamızda kandidemi insidansı onbinde 23 olarak tespit edilmiş olup, yine hastanemizde 2008-2009 yılları arasında Koçak ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada kandidemi insidansı onbinde 16,8 olarak bulunmuş. Danimarka’da 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada fungemi insidansı 100000 popülasyonda 11 olarak tespit edilmiş (68). 2008-2010 yılları arasında Latin Amerika’da yapılan bir çalışmada 10000 hasta gününde 2,3 insidans oranı bulunmuştur (69). İnvaziv kandidiyazis, tüm dünyada farklı bölgesel insidans oranları sergilemektedir ve invaziv kandidiyazisin epidemiyolojik özellikleri coğrafi bölgeye bağlı olarak değişebilir. Bunun sebebi tam olarak anlaşılamamakla birlikte hastaların farklı demografik özellikleri ve komorbiditeleri ile ilişkilendirilmektedir (36).

Antifungal ajanlara duyarlılık non-albicans kandida türleri arasında değişiklik gösterdiğinden kandida türlerinin prevalansının bilinmesi önemlidir. A.B.D’inde 2008 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, kan dolaşımından izole edilen 2019 izolatin, %46’sı *C. albicans*, %26’sı *C. glabrata*, %16’sı *C. parapsilosis*, %8’i *C. tropicalis*, %3’ü *C. krusei* olarak tespit edilmiş (2). Farklı bölge ve farklı hasta popülasyonlarında yapılan diğer

Çalışmalarda da buna benzer sonuçlar elde edilmiş (31,32,70-72). Bizim alışmamızda elde edilen 81 izolatın; %46,9'u *C. albicans*, %29,6'sı *C. parapsilosis*, %8,6'sı *C. glabrata*, %4,9'u *C. tropicalis*, %1,2'si *C. krusei* olarak tespit edildi. Latin Amerika'da yapılan bazı çalışmalarda, *C. albicans*'tan sonra en sık izole edilen türler *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olup, *C. glabrata* daha az sıklıkla izole edilmiş (32,70,71). Bizim alışmamızda da literatüre benzer şekilde *C. albicans*'tan sonra en sık izole edilen tür *C. parapsilosis*'tir. Ülkemizde Yapar ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada bir yıl içinde elde edilen 83 izolatın, %45,8'i *C. albicans*, %24,1'i *C. tropicalis*, %14,5'i *C. parapsilosis*, %4,8'i *C. glabrata* olarak tespit edilmiş (73).

Yapılan bir çalışmada 1995-2005 yılları arasında albicans ve non-albicans kandidalar karşılaştırıldığında, flukonazol maruziyeti ve SVK maruziyeti non-albicans türleri için risk faktörü olarak tespit edilmiş (74). Bizim alışmamızda 11 vakada daha önce antifungal maruziyeti tespit edilmiş olup bunların  tanesinde *C. albicans* izole edildi, diğer sekiz tanesinde non-albicans kandida izole edildi. *C. glabrata* izole edilen vakalarda daha önce antifungal maruziyeti bulunmamaktaydı. *C. albicans* ve non-albicans grupları arasında flukonazol kullanımı, yaş, hastane yatış şekli, major cerrahi öyküsü, transfüzyon öyküsü açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Literatürle uygun olarak bizim alışmamızda SVK maruziyeti non-albicans türlerinde daha fazla tespit edilmiş olup, gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Playford ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 179 kandidemili yoğun bakım hastası incelenmiş, daha önce gastrointestinal cerrahi uygulananlar, sistemik antifungal maruziyeti olanlar, non-albicans kandida ve flukonazol dirençli kandida türleri ile kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış (39). Yapılan bir başka çalışmada 154 kandidemili yoğun bakım hastası incelenmiş, 60 yaş ve üzeri, abdominal cerrahi uygulanması, sefalosporin kullanımı, solid tümör varlığı, *C. glabrata* infeksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş (75). Yapılan bir başka çalışmada, çok değişkenli analiz ile, flukonazol profilaksisi hem *C. glabrata* hem de *C. krusei* kandidemisi için risk faktörü olarak bulunmuş, nötropeni tüm kandidemiler için risk faktörü olarak saptanmış ve SVK ilişkili infeksiyon, *C. parapsilosis* kandidemisi için risk faktörü olarak tespit edilmiş (76).

SVK ve diğer intravasküler cihazların kullanılması, ntropenik olmayan hastalarda, kandidemi gelişmesine ve kandidemi ataklarının tekrarlamasına sebep olan önemli risk faktörlerindendir (25,77-79). Ntropenik olmayan hastalarda kandideminin kaynağının SVK, olduğu düşünülüyorsa en kısa sürede SVK'nın çıkarılması önerilmektedir (7). Yapılan bir çok

çalışmada SVK çıkarılmadığı zaman mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (49, 52-54,80). Kateter ilişkili kandidemi tedavisinde sadece kateterin çıkarılması tedavi için yeterli olmayıp, uygun antifungal ajanlarla tedavi edilmesi gerekmektedir (7). Çalışmamızda kandidemi kaynağının SVK olduğu düşünülen nütropenik olmayan hastalarda kateter çıkartılmıştır.

Vakaların hastaneye yatışından, kandida üreyen kan kültürünün alındığı tarihe kadar geçen süre çalışmamızda $33,11 \pm 30,70$ gün olarak tespit edildi. Yine aynı sağlık merkezinde Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu süre $29,0 \pm 35,5$ olarak tespit edilmiş (67). Yapılan bir başka çalışmada bu süre $22,6 \pm 21,3$ olarak tespit edilmiş (81).

Tüm kandidemiler için üreyen kandida izolatlarına azol duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Daha önce ekinokandin kullanılan, *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* düşünülen hastalarda ekinokandin direnci bakılması açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (7). Kandidemili vakalarda enfeksiyona neden olan kandida tür dağılımının ve azol duyarlılığının bilinmesi empirik tedavi seçiminde önemlidir. Direnç açısından literatüre bakıldığında *C. albicans* için direnç oranının düşük olduğu görülür. 1997-2005 yılları arasında 40 ülkeden izole edilen yaklaşık 90000 *C. albicans* izolatında sadece %1,5 oranında flukonazol direnci tespit edilmiş (12). Yapılan başka çalışmalarda da flukonazol direncinin %0,3 ile %2 arasında değiştiği gösterilmiş (70,82,83). Çoğu *C. albicans* izolatı direnç bildirilmiş olmasına rağmen ekinokandinlere duyarlıdır (11,84). *C. krusei* sitokrom P450 enzimi nedeniyle flukonazole intrinsik olarak dirençlidir (8) ve bu direnç yüksek ilaç dozları ile aşılamamaktadır (85). Çoğu *C. glabrata* izolatı da ilaç effluks mekanizmasındaki değişiklikler nedeniyle azollere dirençlidir (7,86). Genellikle ekinokandinler *C. glabrata*'ya mükemmel etkinlik gösterse de ekinokandinlere direnç giderek artmaktadır (87-90). Çalışmamızda tespit edilen altı *C. glabrata* izolatı beklendiği gibi mikafungine duyarlı idi. *C. parapsilosis*, çoğu antifungal ajana duyarlıdır. Yapılan uluslararası bir çalışmada 2001-2005 yılları arasında 9371 *C. parapsilosis* izolatında direnç araştırılmış ve flukonazol duyarlılığı %91-96, vorikonazol duyarlılığı %95-98 olarak tespit edilmiş (91). Bizim çalışmamızda ise *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol duyarlılığı %82 olarak tespit edildi ve empirik tedavi açısından tekrar değerlendirmeye yönlendirdi.

Yapılan bir metaanalizde invaziv kandidiyazis tedavisinde kullanılan antifungal ajanların mortalite üzerine etkisi araştırılmış. Flukonazol, AmB ve diğer ekinokandinler arasında mortalite açısından fark tespit edilememiş (6). Literatüre uygun olarak bizim çalışmamızda da flukonazol ve diğer antifungal ajanlar karşılaştırıldığında sağ kalım üzerine

etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Yapılan bir başka çalışmada ise bu sonuçlardan farklı olarak ekinokandin kullanımının, azol veya AmB kullanımına göre sağ kalımı artırdığı gösterilmiş. 2000 hasta ile yapılan bu çalışmada, ileri yaş, yüksek APACHE II skoru, *C. tropicalis* ile infekte olanlarda daha yüksek mortalite olduğu tanımlanmış (54). Çalışmamızda yaşın bir birim artması mortalite riskini %5,4 birim arttırdığı ($p=0,025$), malignite gözlenmesinin ise riski $OR=12,111$ kat arttırdığı ($p=0,014$) bulundu.

Özellikle *C. glabrata* olmak üzere ekinokandin dirençli ve ekinokandin ve/ veya azollere dirençli kandida izolatlarının varlığı açık bir şekilde tanımlanmış olup bu durumda daha kötü bir klinik gidiş tespit edilmiş (70,92,93). Bizim çalışmamızda bir vakada flukonazol dirençli *C. albicans* üremesi tespit edildi, bu vakaya empirik flukonazol tedavisi başlandı. Antibiyogram ve kültür sonuçları çıkmadan önce, üç gün içinde vakada ölüm gerçekleşti. Bu vakada daha önce antifungal kullanım öyküsü bulunmamaktaydı ve kandidemi odağı tespit edilemedi. Flukonazol MİK değeri $16 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi. Diğer flukonazol dirençli üç vakada ise *C. parapsilosis* izole edilmiş olup bu vakalara empirik flukonazol tedavisi başlandı. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre iki vakada anidulafungin ile tedaviye devam edildi ve hastalar tedavi bitimine kadar hayatta kaldı. Üç vakaya da kateter infeksiyonu tanısı koyuldu. Bu vakalarda flukonazol MİK değerleri $16 \mu\text{g/mL}$, $32 \mu\text{g/mL}$, $64 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi. Bu üç vakanın bir tanesinde daha önce antifungal kullanımı tespit edildi. *C. albicans* izole edilen, kateter infeksiyonu tanısı konulan bir vakada ise mikafungin orta duyarlı olarak tespit edildi. Bu vakada mikafungin MİK değeri $0,5 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi ve öncesinde antifungal maruziyeti yoktu. Bu hastada empirik olarak tedaviye flukonazol ile başlanıp kültür antibiyogram sonuçları ile flukonazol tedavisine devam edildi. Hasta tedavi bitimine kadar hayatta kaldı.

Santral sinir sistemi infeksiyonu, göz ve üriner sistem infeksiyonu dışında kandidemi ve invaziv kandidiyazis tedavisinde ekinokandinler önerilmektedir (54). Yapılan çalışmalarda kandidemi hastalarının yaklaşık %16'sında görmeyi tehdit eden ciddi endoftalmit gelişebileceği gösterilmiş (94). Antifungal tedaviye başladıktan sonraki ilk haftada, kandidemili tüm vakalara fundoskopik muayene yapılması önerilmektedir (95).

Leon ve arkadaşları tarafından kandida skorlaması tanımlanmış olup bu skorlamaya göre, total parenteral nutrisyon 1 puan, cerrahi öyküsü 1 puan, multifokal kandida kolonizasyonu 1 puan, ciddi sepsis 2 puan olarak değerlendirilmiş. Bu skorlamaya göre sınır değer 2,5 alındığında duyarlılığı %81, özgüllüğü %74 olarak tespit edilmiş. Sınır değer 3 ve üzeri alındığında ise duyarlılık %77, özgüllük %66 olarak tespit edilmiş (64,65).

Bizim çalışmamızda yoğun bakımda yatan 54 hasta için kandida skorlama değerleri hesaplandı. 31 hastanın puanlaması 3'ün altında tespit edildi. Skorlamaya göre 3 ve üzerinde puana sahip olan 23 hasta tespit edildi. kandida skorlamasının duyarlılığı %42 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda rutin olarak steril olmayan bölgelerden kültür toplanmadığı için bu skorlamada kullanılan multifokal kandida kolonizasyonu hesaplaması tam olarak gerçeği yansıtmayabilir. Çalışmamızda hastalardan klinik durumuna göre idrar ve ETA kültürleri alındı. Ancak skorlama amaçlı kültür alınmadı. Çalışmamızda yine de dokuz kandidemili hastada skorlama puanı 1 ve altında tespit edildi. Çalışmamızdaki skorlama puanı kandida izole edilen kan kültürünün alındığı tarih baz alınarak hesaplandı.

İlk olarak 2009 yılında Japonya'da tanımlanan *C. auris*, sağlık bakımı ile ilişkili mortal invaziv infeksiyonlara sebep olmaktadır (96). A.B.D'de 2017 yılında 77 vaka bildirilmiş olup hemen tüm vakaların altta yatan çok sayıda ciddi medikal hastalığı tespit edilmiş (97). Moleküler incelemeler; izolatların bölgesel ve ülkesel açıdan benzerlik gösterdiğini ancak kıtalar arası farklılıklar olduğunu göstermiş (98,99). Çalışmamızda *C. auris* izole edilmedi.

Koçak ve arkadaşlarının 2008-2009 yılları arasında hastanemizde gerçekleştirdiği bir çalışmada (67) kandidemi insidansı %0,16 tespit edilmiş olup, bizim çalışmamızda ise %0,23 olarak tespit edildi. Aynı çalışmada 38 kandidemi olgusu incelenmiş olup bizim çalışmamızda 81 kandidemi olgusu incelenmiştir. Geçen süre zarfında kandidemi vakalarında 2 kat üzerine bir artış olduğu görülmektedir. Koçak ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (67) olguların %34,2'si yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda saptanırken, ikinci en sık kandida izolasyonu Genel Cerrahi servisinde (%21,0) yatan hastalarda saptanmış. Bizim çalışmamızda vakaların % 66,6'sı yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar olarak saptanırken ikinci en sık kandida izolasyonu Genel Cerrahi (%9,9) servisinde saptandı. Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67) olguların 26 (%68,4)'sında SVK kullanımı tespit edilirken, bizim çalışmamızda 65 (%80,2) hastada SVK kullanımı tespit edildi. Geçen süre zarfında SVK kullanımında artış olduğu dikkat çekmektedir. Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67) ortalama kandidemi infeksiyon süresi (hastaneye yatıştan itibaren kandidemi tanısı alana kadar geçen süre) $29,0 \pm 35,5$ gün olarak saptanırken, bizim çalışmamızda ortalama hastane yatış günü $33,11 (\pm 30,701 \text{ ss})$ olarak hesaplandı. Bu çalışmada antibiyotik kullanma süresi $19,4 \pm 19,8$ saptanırken, bizim çalışmamızda vakaların ortalama kullandığı antibiyotik süresi $18,25$ gün ($\pm 12,49 \text{ ss}$) olarak tespit edildi.

Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67) kandida izolatlarının dağılımı, *C. albicans* 21 (%55,2), *C. parapsilosis* 11 (%28,9), *C. spp* 3 (%7,8), *C. glabrata* 1 (%2,6), *C. krusei* 1 (%2,6), *C. guilliermondii* 1 (%2,6) şeklindeyken, bizim çalışmamızda; *C. albicans* 38 (%46,9), *C. parapsilosis* 24 (%29,6), *C. glabrata* 7 (%8,6), *C. tropicalis* 4 (%4,9) şeklinde tespit edildi. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında *C. glabrata*'da yüzdesel olarak üç katından daha fazla artış olduğu dikkati çekmektedir. Non-albicans izolatlarda yüzdesel artış da dikkat çekmektedir.

Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67) kandidemi vakalarının 30 günlük izlem baz alınarak hesaplanan genel mortalite oranı %57,9 (22/38) olarak saptanırken; bizim çalışmamızda bu oran %60 (48/80) olarak tespit edildi.

Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67) primer infeksiyon kaynağı olarak; bilinmeyen 16 (%42,3), SVK 15 (%39,4), idrar yolları 6 (%15,7), alt solunum yolları 1 (%2,6) vaka olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda 44 (%54,3) hastada kateter infeksiyonu, iki hastada batın içi odağa bağlı kandidemi, bir hastada üriner sistem infeksiyonuna bağlı kandidemi, bir hastada endokardit tanıları tespit edilmiş olup 33 (%40,7) hastada herhangi bir kandidemi odağı tespit edilemedi. Kateter infeksiyonu kaynaklı kandidemilerdeki artış dikkat çekmekle birlikte bizim çalışmamızda daha yüksek oranda SVK kullanımı tespit edildi.

Çalışmamızın zayıf yönü retrospektif olmasıdır. Bununla birlikte, kandidemili hastaların klinik takip ve tedavisinde izliyor olduğumuz yolun yeniden değerlendirilmesi hedefine ulaşılmıştır. Değişmeye başladığını gördüğümüz epidemiyolojik özellikler ve direncin de bu değişime paralel olarak artıyor gözükmesi, empirik tedavi yaklaşımımızın yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

SONUÇLAR

- 1) Hastanemizde bir yılda erişkin popülasyonda kandidemi insidansı onbinde 23 (%0,23) olarak belirlendi. Toplam 81 hastada kandidemi dökümanate edildi.
- 2) Olgu fatalite hızı %52 olarak hesaplandı. 30 günlük sağ kalım %40 olarak tespit edildi.
- 3) Vakaların en sık görüldüğü birimler sırası ile yoğun bakım üniteleri (%66,6) ve Genel Cerrahi servisi (%9,9) idi.
- 4) Vakaların ortalama hastane yatış günü 33,11 ($\pm 30,701$ ss) olarak hesaplandı.
- 5) Kateter infeksiyonu 44 (%54,3) hastada, iki hastada batın içi odağa bağlı kandidemi, bir hastada üriner sistem infeksiyonuna bağlı kandidemi, bir hastada endokardit tanıları tespit edilmiş olup, 33 (%40,7) hastada herhangi bir kandidemi odağı tespit edilemedi.
- 6) Çalışmamızda en sık izole edilen kandidalar sırası ile, *C. albicans* (%46,9), *C. parapsilosis* (%29,6), *C. glabrata* (%8,6), *C. tropicalis* (%4,9), *C. lusitaniae* (%4,9), *C. krusei* (%1,2) idi.
- 7) Toplam 61 izolata antibiyogram uygulandı. Flukonazole dirençli dört (% 6,55) izolat tespit edilmiş olup bunların üç tanesi *C. parapsilosis*, bir tanesi *C. albicans* idi. Bir *C. albicans* izolatu mikafungine orta duyarlı tespit edilmiş olup geri kalan 60 (%98) tanesi duyarlı tespit edildi.
- 8) Toplam 81 izolat içinde azol dirençli kandida izolatları ile *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatlarının toplam sayısı 15 (%18,51) olarak tespit edildi.

- 9) *C. albicans* ve non-*albicans* grupları arasında, SVK kullanımı açısından değerlendirildiğinde non-*albicans* kandida grubunda SVK kullanımının daha fazla sayıda olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).
- 10) Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar ile servislerde yatan hastalar 30 günlük sağ kalım açısından kıyaslandığında, 30 günlük sağ kalım yoğun bakım hasta grubunda daha düşük tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$).
- 11) Ağır sepsisi olan hastalarla olmayan hastalar 30 günlük sağ kalım açısından kıyaslandığında, ağır sepsisi olan hastalarda 30 günlük sağ kalım daha düşük tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$).
- 12) Mortalite üzerine yaş, malignite ve hastane yatış şeklinin etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde yaş ve malignitenin anlamlı oldukları bulundu. Buna göre yaşın bir birim artması mortalite riskini %5,4 birim arttırdığı ($p=0,025$), malignite gözlenmesinin ise riski $OR=12,111$ kat arttırdığı ($p=0,014$) bulundu.

ÖZET

Kan kültüründe kandida izole edilmesi kandidemi olarak kabul edilmektedir. Hastanemizde 01.05.2015-01.05.2016 tarihleri arasında gelişen erişkin kandidemi vakaları retrospektif olarak incelenerek, kandidemi epidemiyolojisi, sağ kalıma etki edebilecek faktörlerin tespiti ve kandida izolatlarının duyarlılık paternlerinin dökümanate edilmesi amaçlandı.

Bir yıllık süre zarfında 81 kandidemili vaka tespit edildi. Kandidemi insidansı onbinde 23 (%0,23) olarak hesaplandı. Olgu fatalite hızı %52 olarak hesaplandı. En sık izole edilen kandidalar, *C. albicans* (%46,9), *C. parapsilosis* (%29,6), *C. glabrata* (%8,6) idi. En sık kandidemi kaynağı olarak santral venöz kateter (%54,3) tespit edildi. Non-albicans grubunda SVK kullanımının daha fazla sayıda olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Kandida izolatlarında antifungal direnç araştırıldığında flukonazole dirençli dört (% 6,55) izolat tespit edildi. 30 günlük sağ kalım, yoğun bakım hasta grubunda daha düşük tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile inceleme sonucunda, yaşın bir birim artması mortalite riskini %5,4 birim arttırdığı ($p=0,025$); malignite gözlenmesinin ise riski 12,1 (OR=12,111) kat arttırdığı ($p=0,014$) bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamızda ileri yaş ve malignite varlığının mortalitede artış açısından önemli birer faktör olduğu görüldü. Yoğun bakım hastalarında 30 günlük sağ kalım oranı servis hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı. Non-albicans kandida oranlarında ve flukonazol dirençli izolatların oranında, yedi yıl önceki verilere göre artış

gözlendi. Empirik tedavi planlanırken elde edilen yeni verilerin dikkate alınması yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kandidemi, mortalite, epidemiyoloji, kandida antifungal duyarlılığı



RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF CANDIDEMIA CASES

SUMMARY

The term candidemia describes the presence of *Candida* species in the blood culture. We retrospectively investigated adult candidemia cases between 01.05.2015 than 01.05.2016. The aim of this study was to identify epidemiology of candidemia, risk factors that could affect survival, susceptibility patterns of *Candida* isolates.

A total of 81 candidemia episodes were identified during the study period and the overall incidence was 23 per 10.000 hospital admissions and the case fatality rate was 52%. The most frequent isolates were *C. albicans* (46.9%), *C. parapsilosis* (29.6%), *C. glabrata* (8.6%). The most common primary site of infection was central venous catheter (54.3%). Central venous catheter usage was found higher in non-albicans group, the difference was statistically significant ($p=0.002$). Resistance of fluconazole in *Candida* isolates was found 6.55%. The 30-day survival was found lower in intensive care unit group and the difference was statistically significant ($p=0.006$). As a result of the multivariate logistic regression analysis; 1 year increase in age causes 5.4% increase in mortality risk ($p=0.025$); presence of malignancy causes 12.1 (OR=12.111) times increase in mortality risk ($p=0.014$).

In conclusion, we found that the presence of advanced age and malignancy was an important factor in the mortality increase in our study. The 30-day survival rate in intensive care unit patients was statistically significantly lower than in the service patients. Non-albicans *Candida* ratios and fluconazole resistant isolates were increased compared to the data

obtained seven years ago. Consideration of new data obtained when planning empirical treatment will be a guide.

Key words: Candidemia, mortality, epidemiology, antifungal susceptibility of *Candida*



KAYNAKLAR

1. Weinstein RA, Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis 2005;41(10):1455-60.
2. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009;48(12):1695-703.
3. Lyon GM, Karatela S, Sunay S, Adiri Y, Investigators CSS. Antifungal susceptibility testing of Candida isolates from the Candida surveillance study. J Clin Microbiol 2010;48(4):1270-5.
4. Oxman DA, Chow JK, Frendl G, Hadley S, HersHKovitz S, Ireland P, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is Candida speciation predictive of the susceptibility pattern? J Antimicrob Chemother 2010;65(7):1460-5.
5. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992;15(3):414-21.
6. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M, editors. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings; 2008: Elsevier.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2015;62(4):e1-e50.
8. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al. Mechanism of Fluconazole Resistance in Candida krusei. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(10):2645-9.
9. Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Nagy E, Dobiasova S, et al. Candida krusei, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from

- the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008;46(2):515-21.
10. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006;355(11):1154-9.
 11. Hernandez S, López-Ribot JL, Najvar LK, McCarthy DI, Bocanegra R, Graybill JR. Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida* esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(4):1382-3.
 12. Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Meis J, Gould I, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997-2005: An 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007.
 13. Barnett JA, Payne RW, Yarrow D. *Yeasts: Characteristics and identification*: Cambridge University Press; 1983.
 14. Meyer S, Payne R, Yarrow D, Kurtzman C, Fell J. *Candida* Berkhout. The yeasts, a taxonomic study, 4th edn Elsevier, Amsterdam. 1998:454-573.
 15. Nunn MA, Schäfer SM, Petrou MA, Brown JR. Environmental source of *Candida dubliniensis*. *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):747.
 16. Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63.
 17. A. S. Mantarlar: Genel Mikrobiyolojik Özellikler ve Sınıflandırma. In: Ulusoy S AD, Uzun Ö, editor. *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 9-21.
 18. Yuluğ N. Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler. In: Topçu AW SG, Doanay M, eds, editor. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002. p. 1777-84.
 19. Blankenship JR, Heitman J. Calcineurin is required for *Candida albicans* to survive calcium stress in serum. *Infect immun* 2005;73(9):5767-74.
 20. Blankenship JR, Wormley FL, Boyce MK, Schell WA, Filler SG, Perfect JR, et al. Calcineurin is essential for *Candida albicans* survival in serum and virulence. *Eukaryotic Cell* 2003;2(3):422-30.
 21. Chen Y-L, Yu S-J, Huang H-Y, Chang Y-L, Lehman VN, Silao FGS, et al. Calcineurin controls hyphal growth, virulence, and drug tolerance of *Candida tropicalis*. *Eukaryotic Cell* 2014;13(7):844-54.
 22. Chen Y-L, Brand A, Morrison EL, Silao FGS, Bigol UG, Malbas FF, et al. Calcineurin controls drug tolerance, hyphal growth, and virulence in *Candida dubliniensis*. *Eukaryotic Cell* 2011;10(6):803-19.

23. Robbins N, Uppuluri P, Nett J, Rajendran R, Ramage G, Lopez-Ribot JL, et al. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS Pathogens* 2011;7(9):e1002257.
24. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67(3):400-28.
25. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17.
26. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013;56(12):1724-32.
27. Castanheira M, Woosley LN, Messer SA, Diekema DJ, Jones RN, Pfaller MA. Frequency of fks mutations among *Candida glabrata* isolates from a 10-year global collection of bloodstream infection isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;AAC. 01674-13.
28. Lewis JS, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4559-61.
29. Beck-Sagué CM, Jarvis WR, System NNIS. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;1247-51.
30. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):685-702.
31. Fortún J, Martín-Dávila P, de la Pedrosa EG-G, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect* 2012;65(1):64-70.
32. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 2010;51(5):561-70.
33. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(8):628-33.
34. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373(15):1445-56.
35. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for *albicans* and non-*albicans* candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36(7):1993-8.
36. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:95-105.
37. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin* 2006;20(3):485-506.

38. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(11):1071-8.
39. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008;36(7):2034-9.
40. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370(13):1198-208.
41. Kontoyiannis D, Luna M, Samuels B, Bodey G. Hepatosplenic candidiasis: a manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect dis clin North Am* 2000;14(3):721-39.
42. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1284-92.
43. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, Della-Latta P, Gherna M, Haase G, et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans*/*Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):50-5.
44. Gherna M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol* 2009;47(1):247-8.
45. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, D'Inzeo T, Campoli S, Ruggeri A, et al. Direct MALDI-TOF mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of *Candida* species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):176-9.
46. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancoppe-Oliveira R. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol* 2000;38(1):147-59.
47. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care med* 2014;40(6):808-19.
48. McMullan R, Metwally L, Coyle P, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill H, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):890-6.
49. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2429-35.

50. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini ML, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect control hospital epidemiol* 1998;846-50.
51. Zimmermann T, Yeates R, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Euro j clin pharmacol* 1994;46(2):147-50.
52. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scand j infect dis* 2005;37(2):111-20.
53. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58(10):1413-21.
54. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54(8):1110-22.
55. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 1995;21(4):994-6.
56. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *The Lancet*. 2003;362(9390):1142-51.
57. Staab JF, Neofytos D, Rhee P, Jiménez-Ortigosa C, Zhang SX, Perlin DS, et al. Target enzyme mutations confer differential echinocandin susceptibilities in *Candida kefyr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(9):5421-7.
58. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):28-39.
59. Zonios DI, Bennett JE, editors. Update on azole antifungals. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2008: Published by Thieme Medical Publishers.
60. Lewis RE, editor Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clinic Proceedings*; 2011: Elsevier.
61. Pfaller M, Diekema D, Messer S, Boyken L, Hollis R. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003;41(4):1440-6.
62. Eichel M, Just-Nübling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis. *Mycoses* 1996;39:102-6.
63. Cruciani M, Serpelloni G. Management of *Candida* infections in the adult intensive care unit. *Expert op pharmacotherap* 2008;9(2):175-91.

64. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730-7.
65. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra-Santana P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study 2009. 1624-33 p.
66. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1739-46.
67. KOÇAK BY, KULOĞLU F, ÇELİK AD, AKATA F. Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):489-503.
68. Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Danish medical journal*. 2013;60(11):B4698.
69. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PloS One* 2013;8(3):59373.
70. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among Candida bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49(1):396-9.
71. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AKB, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(5):570-6.
72. Diekema D, Messer S, Brueggemann A, Coffman S, Doern G, Herwaldt L, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002;40(4):1298-302.
73. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011;49(1):26-31.
74. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1206-13.
75. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, et al. Early prediction of Candida glabrata fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med* 2010;38(3):826-30.

76. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis. *Cancer* 2008;112(11):2493-9.
77. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(1):45-8.
78. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(4):323-31.
79. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37(5):634-43.
80. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008;36(11):2967-72.
81. Ding X, Yan D, Sun W, Zeng Z, Su R, Su J. Epidemiology and risk factors for nosocomial *Non-Candida albicans* candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China. *Med Mycol* 2015;53(7):684-90.
82. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008–2011. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1352-61.
83. Posteraro B, Spanu T, Fiori B, De Maio F, De Carolis E, Giaquinto A, et al. Antifungal susceptibility profiles of bloodstream yeast isolates by Sensititre YeastOne over nine years at a large Italian teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(7):3944-55.
84. Kofteridis DP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Caspofungin-non-susceptible *Candida* isolates in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;65(2):293-5.
85. Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, de Groot MJ, Burt C, Hitchcock CA, et al. Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1213-9.
86. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):244-51.
87. Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 2010;48(7):2373-80.
88. Costa-de-Oliveira S, Miranda IM, Silva RM, e Silva AP, Rocha R, Amorim A, et al. FKS2 mutations associated with decreased echinocandin susceptibility of *Candida*

glabrata following anidulafungin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1312-4.

89. Thompson GR, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS, Patterson TF. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(10):3783-5.
90. Pfaller M, Castanheira M, Lockhart S, Ahlquist A, Messer S, Jones R. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012;50(4):1199-203.
91. Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Ng K, Colombo A, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008;46(3):842-9.
92. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):65-9.
93. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(8):3528-35.
94. Lashof AO, Sobel J, Ruhnke M, Pappas P, Viscoli C, Schlamm H, et al. Safety and tolerability of voriconazole in patients with baseline renal insufficiency and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;AAC. 05841-11.
95. Vinikoor MJ, Zoghby J, Cohen KL, Tucker JD. Do all candidemic patients need an ophthalmic examination? *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(3):146-8.
96. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009;53(1):41-4.
97. Tsay S. Notes from the Field: Ongoing Transmission of *Candida auris* in Health Care Facilities—United States, June 2016–May 2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;66.
98. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2016;64(2):134-40.
99. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus—United States, May 2013–August 2016. *Am J Transplant* 2017;17(1):296-9.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2016/293	
	PROTOKOL ADI	Bir Yıl Boyunca Gelişen Kandidemi Vakalarının Retrospektif İncelenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04/19	Tarih: 01.03.2017	
	Fakültemiz Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Kültür GÜNGÖR'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

