



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

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNDE İZLENEN KANDİDEMİ OLGULARININ
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE ANTİFUNGAL
DUYARLILIK YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

Dr. Esin AYSAN AKÇAM

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA**

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Başta çalışmam sırasında büyük bir titizlikle beni yönlendiren, kendisinden çok şey öğrendiğim tez hocam sayın Prof. Dr. Yeşim Taşova olmak üzere, uzmanlık tez çalışmam sırasında her an yanımda olan Yrd. Doç. Dr. Behice Kurtaran'a, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan S. Z. Aksu ve Yrd. Doç. Dr. A. Seza İnal'e, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Aslıhan Candevir'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Sürveyans verilerini benimle paylaşan Hastane Enfeksiyonları Kontrol Komitesi üyelerine, mikrobiyolojik verilerin sağlanmasında ve değerlendirilmesinde bilgilerine başvurduğum Prof. Dr. Akgün Yaman ve Uz. Dr. Filiz Kibar'a, istatistiksel verilerin analizindeki yardımları için Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemimde her zaman birlikte olduğum tüm asistan, hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen sevgili eşime, anneme, babama, kardeşlerime ve sevgisiyle bana güç veren kızım Doğa'ya sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esin Aysan AKÇAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>Candida</i> Türleri	3
2.1.1. Mikrobiyoloji.....	3
2.1.1.1. Mantarların Genel Özellikleri.....	3
2.1.1.2. <i>Candida</i> Türlerinin Morfolojisi	4
2.1.1.3. Antijenik yapı.....	6
2.1.1.4. Virulans Faktörleri	6
2.1.2. Epidemiyoloji	8
2.1.3. Patogenez ve Patoloji	10
2.1.4. <i>Candida</i> Türlerinde Antifungal İlaçlar ve Direnç Mekanizmaları	12
2.1.5. Invazif <i>Candida</i> Enfeksiyonları ve Tipleri	14
2.1.5.1. Kandidemi.....	14
2.1.5.2. Akut Yaygın Kandidoz.....	14
2.1.5.3. Kronik Yaygın Kandidoz.....	15
2.1.6. Invazif Kandidoz Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri	15
2.2. <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tanısı.....	17
2.2.1. Mikroskopik İnceleme	17
2.2.2. Kültür	18
2.2.3. Seroloji	19
2.2.4. Diğer Yöntemler	20
2.2.5. Mantarların Differansiyasyonu.....	20
2.2.6. Antifungal Duyarlılık Testleri	21
2.3. Kandideminin Tedavisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Çalışma Düzeni	26
3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri	26
3.2.1. Tanımlar	26
3.2.2. Çalışma Değişkenleri	27
3.2.3. Mikrobiyolojik Teknikler	27
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Mantarların Sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.	Bazı Önemli <i>Candida</i> Türlerinin Biyokimyasal (asimilasyon) Özellikleri	5
Tablo 3.	<i>Candida</i> Türlerinin Sikloheksimid Duyarlılığı	6
Tablo 4.	Sistemik Kandidozlarda <i>Candida</i> Türlerinin Sıklığı.....	9
Tablo 5.	İnvazif Kandidozis İçin Risk Faktörleri	16
Tablo 6.	Kandida Skorlaması	17
Tablo 7.	Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük oranları	20
Tablo 8.	<i>Candida</i> Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları	21
Tablo 9.	CLSI'e Göre MİK Değerleri	24
Tablo 10.	ATB Fungus 2 Striplerinde Üremenin Skorlanması.....	31
Tablo 11.	Hastaların Servislere Göre Dağılımı	32
Tablo 12.	Hastaların Eşlik Eden Klinik Durum ve Risk Faktörleri.....	33
Tablo 13.	<i>Candida</i> Türlerine Göre Hastanede Kalış Süresi ve Üreme Süresi.....	34
Tablo 14.	<i>Candida</i> Türüne Göre Mortalite Oranları	35
Tablo 15.	Risk Faktörleri ile Mortalite Arasındaki İlişki	35
Tablo 16.	Kan Kültürlerinde İzole Edilen <i>Candida</i> Türleri	36
Tablo 17.	<i>Candida</i> Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı.....	37
Tablo 18.	<i>Candida</i> Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı.....	37
Tablo 19.	Kan Kültüründen İzole Edilen <i>Candida</i> Türlerinin Servislere Göre Dağılımı	38
Tablo 20.	Kandidemi Kaynaklarının Dağılımı.	38
Tablo 21.	<i>Candida</i> Türünün Antifungal Duyarlılık Oranları	39
Tablo 22.	Türlere Göre Antifungal İlaç Direnci	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ID 32C'nin Test Stripi ve Demonstrasyon Kağıdı	29
Şekil 2. ATB Fungus 2'nin Test Stripi ve Demonstrasyon Kağıdı.....	30
Şekil 3. Kullanılan Test Materyalleri.....	30

ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik, Klinik Ve Antifungal Duyarlılık Yönünden İncelenmesi

Amaç: Kan dolaşım enfeksiyonları içinde *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar, giderek artan bir öneme sahiptir. Kan kültürlerinden izole edilen etkenler içinde dördüncü sırada yer almaktadır. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yıllar içinde kandidemi olgularının ve etkenlerinin özelliklerindeki değişikliklerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ağustos 2003-31 Aralık 2007 tarihleri arasında kandidemi tanısı ile izlenen olgular epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kandidemi tanısı alan 116 hastanın 88'i (% 75,8) yoğun bakımda, 28'i (% 24,2) servislerde izlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması $48,4 \pm 19$ olup 67 (% 57,7)'si erkek, 49 (% 42,3)'ü kadın olarak saptanmıştır. Kandidemi gelişmesinde en sık görülen risk faktörleri sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (% 99,2), idrar kateteri (% 88,3) ve santral venöz kateter (% 65,0) varlığı olarak saptanmıştır. Yüzyirmi kandidemi atağında en sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* olup (% 38,6), bunu *C. parapsilosis* (% 28,3), *C. tropicalis* (% 10,8) ve *C. glabrata* (% 5,0) izlemiştir. % 18,3 olguda da diğer *Candida* türleri izole edilmiştir. Antifungal duyarlılık sonuçları hastanemizde hala flukonazolün güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Flukonazol direnç oranı *C. albicans* için % 2,2, albicans dışı türler için % 11,4 olarak belirlenmişken itrakonazol direnci *C. albicans*'ta % 7,5, albicans dışı türler için % 10,3 gibi yüksek oranda saptanmıştır. Türlerin yıllara göre dağılımında ve direnç eğilimde farklılık belirlenmemiştir ($p=0,952$). Amfoterisin B'ye hiçbir türün dirençli olmadığı saptanmıştır. Takip edilen hastaların 67'si (% 57,7) exitus olmuştur. Mortalite ile *Candida* türleri ve ilaç direnci arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda *Candida* ile gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında albicans dışı türlerin yıllar içinde artış göstermemekle birlikte yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Bu türlerin antifungal ilaçlara direnci göz önüne alınarak, bu enfeksiyonlarda etkenin tür düzeyinde tayini ve antifungal duyarlılık testleri ortaya konulmuştur.

Anahtar sözcükler: Antifungal duyarlılık, kandidemi, mortalite.

ABSTRACT

The Analysis of Candidemia Cases Followed in The Cukurova University Hospital According to Their Epidemiologic, Clinical and Antifungal Susceptibility Characteristics

Aim: The importance of nosocomial blood stream infections caused by *Candida* species has substantially increased in recent years. Over the past 2 decades, *Candida* species have become the fourth most frequently isolated pathogens from blood cultures. The aim of this retrospective study was to analyze of the changing characteristics candidemia cases and their etiologies.

Material-Method: The candidemia cases between August 2003 and December 2007 were evaluated retrospectively with respect to their epidemiologic, clinical and microbiological manifestations.

Results: At the time of diagnosis, 88 patients (75.8%) were hospitalized in an adult intensive care unit and 28 (24.2%) were in medical and surgical wards. Males comprised 57.7% (67) of case patients and 49 patients (42.3%) were female. The median age was 48.4 ± 19 years. The most common demonstrated risk factors for candidemia were broad spectrum antibiotic use (99.2%), urinary catheter (88.3%) and central venous catheter (65.0%). Predominant species was *C. albicans* (38.6%) of 120 candidemia cases; followed by *C. parapsilosis* (28.3%), *C. tropicalis* (10.8%) and *C. glabrata* (5.0%) consecutively. Other *Candida* species were isolated from 18.3% of cases. Antifungal susceptibility results demonstrated that flucanazole can be used safely. Fluconazole resistance occurred in 2.2% cases of *C. albicans* and 11.4% of non-*albicans Candida*. Itraconazole resistance occurred in 7.5% cases of *C. albicans* and 10.3% of non-*albicans Candida*. No statistically difference was established between the distributions of species according to the years ($p=952$). There was no difference between resistance tendencies of species. No isolate was resistant to amphotericin B. Mortality rate was 57.7% (67 cases). No correlation was established between mortality and drug resistance.

Conclusion: Our study demonstrated that the proportion of candidemia caused by non-*albicans Candida* species is increasing substantially between years. Because of the antifungal resistance of these species, causative pathogens were isolated according to their species and antifungal susceptibility tests were performed.

Key words: Antifungal susceptibility, candidemia, mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar erken tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yaygın kullanımına rağmen önemli bir sağlık sorunudur. Hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenlerin antibiyotik direncindeki artış ve bu dirençli patojenlerin üniteler ve hastaneler arasında yayılımı, tedavi başarısızlıklarına, hasta morbiditesi ve mortalitesinde artışa ve büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle hastane enfeksiyonları ve kontrolü giderek daha önem kazanmaktadır.¹

Hastane enfeksiyonları açısından en riskli hastane bölümleri; başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere, cerrahi bölümlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalar, genelde ağır hastalıkları olan, tanı ve tedavi amacı ile daha sık ve ağır invazif girişimler yanısıra, daha yoğun ve güçlü antibiyotik tedavileri uygulanan hastalardır.²

Hastane enfeksiyonlarını önlemek için öncelikle, sorunun boyutunu anlamak gerekmektedir. Genel patojen tiplerini ve mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılık durumlarını bilmek, sorunun çözümüne başlamak için önemli parametrelerden biridir.

Daha önceki yıllarda hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler genellikle Gram-negatif ve pozitif bakteriler iken son on yılda bunları artan oranlarda genel mantar enfeksiyonlarının izlediği gözlenmektedir.³ Bu artış geniş spektrumlu antibiyotiklerin, immunosupresif ilaçların yaygın kullanımı, sitotoksik tedaviye bağlı uzun süren nötropeniler, artan invazif kateter kullanımı ve yoğunlaşan major kardiyak ve abdominal cerrahi gibi girişimsel işlemler ile ilişkilidir.⁴⁻⁶ *Candida* cinsi mayalar Amerika Birleşik Devletlerinde kan kültürlerinde koagülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokok türlerinden sonra dördüncü sırada en sık izole edilen mikroorganizmalardır.⁷ *Candida*'lara bağlı nozokomiyal kan yolu enfeksiyonlarının %25-50'si yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) meydana gelmektedir.⁸⁻⁹ Nozokomiyal mantar enfeksiyonları sıklıkla ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklar olduklarından ciddi morbidite ve mortalite nedenidir.¹⁰

Candida albicans en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemilerde albicans-dışı *Candida* türlerinin oranının arttığı gösterilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Albicans-dışı *Candida*'lara bağlı kandidemilerdeki artışın en önemli nedeni proflaktik ve ampirik olarak antifungallerin, özellikle azol türevi ilaçların

verilmesidir.¹⁵ Azol türevi antifungallerin yoğun kullanımı *C. albicans* türlerinde dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açarken, intrinsik olarak azollere daha az duyarlı (*C. glabrata*) veya dirençli (*C. krusei*) suşlarının artışına yol açmaktadır.¹⁰ Yapılan birçok çalışmada kandidemi etkenleri ülkeden ülkeye, aynı ülkede yıllar arasında, hastaneler arasında gerek insidansı gerek ise etken spektrumunun değiştiği bildirilmiştir.¹⁶ Bu nedenle bu enfeksiyonların iyi yönetilmesi için hastanelerde mantar enfeksiyonları açısından sürveyans çalışmalarının belirli aralıklarla yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Kandidemide erken tanı ve tedavi önemlidir. Uygun olmayan tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi artırır, ciddi ekonomik kayıplara yol açar.¹⁷ Ancak erken tanı her zaman kolay olmaz. *Candida* kan kültüründe % 50 oranında ve geç ürer. Bu nedenle çoğu kez altta yatan risk faktörleri ve klinik bulgular eşliğinde preemptrif ve ampirik tedaviler planlanır. Bu nedenle tedavilerde kurumun epidemiyolojik verileri ve yıllar içindeki antifungal duyarlılık paternlerinin izlenmesi, uygun tedavinin başlanması için önemli köşe taşıdır.

Bu çalışmada hastanemizdeki Ağustos 2003-Aralık 2007 yılları arasında erişkin hastalarda kandidemi sıklığı, etken dağılımı, antifungal duyarlılık paternlerinin ve klinik özelliklerinin yıllara göre dağılım özellikleri ve değişimlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. *CANDIDA* Türleri

2.1.1. Mikrobiyoloji

2.1.1.1. Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar eşeyli ve/veya eşeysiz üreme özelliğine sahip ökaryot hücrelerdir. Hücre duvarına sahip olmaları, onları diğer ökaryotik hücrelerden ayırır. Mantarlar, morfolojik yapılarına göre küf ve maya olmak üzere iki grupta incelenirler. Bazı mantarlar ise doğal ortamlarda küf, insan vücut sıcaklığında (37°C) maya şeklindedirler. Mayalar tek hücreli mantarlardır. Tomurcuklanma (blast formasyonu) veya ikiye bölünme ile çoğalırlar. Çapları 2-20 µm, boyları 2-50 µm arasında değişir. Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasından tomurcuklanma olur, olgunlaşan yapı ana hücreden koparak yavru hücre oluşur. Yavru hücreye *blastokonidium* denir. Bazı mayalarda oluşan blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan ardı ardına uzar. Bir ana hücreden peşisıra oluşan yavru hücrelerin oluşturduğu uzantıya yalancı hif (psödohif) denir.¹⁸⁻¹⁹

Mantarlar birbirlerinden, üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre ayrılırlar. Eşeyli üremesi saptanmayan mantarların tümü, *Deuteromycetes (Fungi imperfecti)* sınıfında incelenirken, eşeyli üremeleri saptanan mantarlar da *Zygomycetes*, *Ascomycetes* ve *Basidiomycetes* sınıflarında incelenirler.²⁰

Mantarlar heterojen mikroorganizmalardır. *In vivo/ in vitro* üreme hızını etkileyen başlıca etmenler oksijen, sıcaklık, pH, besiyeri bileşimi gibi faktörlerdir. Maya mantarları, besiyerinde 24 saatte gözle görünür koloni oluşturacak şekilde hızlı ürer. Üremeleri için organik bir azot ve karbon kaynağına gereksinimleri vardır. Çoğu mantar basit bir karbonhidrat olan glukozu kolaylıkla parçalayabilir. Bu nedenle mantarların üretilmesinde kullanılan primer besiyerlerinde hep glukoz vardır. Mantarlar aerob mikroorganizmalar olduğu için, klinik örneklerin taşınması ve kültürü, aerob koşullarda yapılmalıdır. Çoğu mantarın optimal üreme pH'ı, 6.8-7 ve optimal üreme sıcaklığı, 25-35°C'dir. Klinik laboratuvarlarında mantarlar için zenginleştirilmiş (beyin-

kalp infüzyon agarı, malt ekstreli besiyeri), seçici (Sabouraud besiyeri) ve ayırıcı (üre agarı) besiyerleri kullanılır.¹⁸⁻²⁰

Tıbbi önemi olan mantarların ana gruplarını gösteren şema tablo 1’de gösterilmiştir²¹. Buna göre *Candida* türleri eşeysiz üreme özelliği gösteren *Deuteromycetes* sınıfında yer almaktadır.

Tablo 1. Mantarların Sınıflandırılması

	Çoğalma		Örnek
	Eşeysiz	Eşeyli	
<i>Zygomycetes</i>	Sporanjiospor oluşumu	Zigospore	<i>Rhizopus, mucor, absidia</i>
<i>Ascomycetes</i>	Konidya oluşumu	Askospore	<i>Saccharomyces, Trichophyton, Histoplasma, bazı Aspergillus türleri</i>
<i>Archiascomycetes</i>	“Binary Fission”(ikiye bölünme)	Eşeyli hücrelerin çiftleşmesi sonucunda, içinde sporlar bulunan kistler oluşur.	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Basidiomycetes</i>	Bilinmiyor	Bazidyospor	<i>Cryptococcus</i>
<i>Deuteromycetes</i>	Konidya oluşumu	Tanımlanmamış	<i>Candida, Aspergillus</i>

2.1.1.2. *Candida* Türlerinin Morfolojisi

Candida türleri mikroskop altında 6 µm büyüklüğünde, oval veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Yalancı hif (psödohif) oluştururlar. Bunlar arasında *C.albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir.²²⁻²³

Candida türleri, Sabouraud-dekstroza-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37°C’de 24 saatte üreyip genellikle kirli-beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Koloninin besiyeri yüzeyinde kalan bölümü blastokonidyumlardan oluşmuştur; besiyeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur. Tween 80 agarda, 25°C’de 72 saatte, psödohif, (bazen

gerçek hif), septalarında yuvarlak blastokonidyalar ve geniş, kalın-duvarlı terminal klamidosporlar oluşturur. Klamidospor formasyonu, 30-37°C’da inhibe olur.²²⁻²³

Candida türleri, besiyerlerinde saptanan blastokonidyumların özellikleri ve blastokonidyumların yalancı hif boyunca dizilimlerine göre farklar gösterirler. Türlerin kesin tanısı, daha sonra yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler ile kesin olarak tanımlanırlar (Tablo 2).²⁴

Tablo 2. Bazı Önemli *Candida* Türlerinin Biyokimyasal (asimilasyon) Özellikleri

	glukoz	maltoz	sukroz	trehaloz	galaktoz	sellobiyoz	ksiloz	rafinoz	laktöz	dulsiitol	melibiyoz	üreaz	NO ₃ NO ₂
<i>C.albicans</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
<i>C.parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C.kefyr</i>	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>C.krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
<i>C.glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

C. albicans iki morfolojik test ile diğer *Candida* türlerinden ayrılır. Serum içinde 37°C’de iki saat inkübe edildiğinde *C. albicans* türleri gerçek hif oluşturmakta olup, ana hücreden boğum oluşturmada borucuk uzar ve “germ-tüp” adı verilen yapıyı oluşturur.²⁴⁻²⁵

C. tropicalis gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospor yapar, sukrozu asimile eder ve bu özelliği ile, kendisine çok benzeyen ancak sükrozu asimile etmeyen *C. paratropicalis*’ten ayrılır.²⁴⁻²⁵

C. glabrata, en önemli karakteristik özelliği mısır unlu agarda hifa veya psödohifa görülmemesidir.²⁴⁻²⁵

C. parapsilosis eğri ve göreceli olarak kısa psödohife ve nadiren dev hücreleri çağrıştıran geniş hifal elementlere sahip bir türdür.²⁴⁻²⁵

C. lusitaniae morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*’e benzer, sellobiyozu fermente etme ve ramnozu asimile etme özelliği ile bunlardan ayrılır.²⁴⁻²⁵

C. krusei sikloheksimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez.

C. guilliermondi kolonileri bekledikçe pembeleşme özelliğine sahiptir ve göreceli olarak kısa psödohipflere sahiptir.²⁴⁻²⁵

Siklohekzimide duyarlılıkları da *Candida* türleri arasında değişkendir. Tablo 3’de türlerin siklohekzimid duyarlılığı gösterilmiştir.²⁴

Tablo 3. *Candida* Türlerinin Siklohekzimid Duyarlılığı

Organizmalar	25°C’de siklohekzimid ile üreme
<i>C. albicans</i>	+
<i>C. tropicalis</i>	±
<i>C. parapsilosis</i>	–
<i>C. lusitaniae</i>	–
<i>C. guilliermondii</i>	+
<i>C. pseudotropicalis</i>	+
<i>C. krusei</i>	–

2.1.1.3. Antijenik yapı

Candida albicans, hücre duvarında bulunan ve potent immünojen olan mannanın yapısal farklılıklarına göre A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır. *Candida tropicalis* mannanı, serotip A’ya yakındır. *Candida albicans*’ta mannan dışında başka antijenler de saptanmıştır; bunlar arasında önemli olanları, salgısal proteazlar, enolaz ve ısı şok proteinleridir. Yaşam boyu *Candida* ile temastan ötürü, bireylerin çoğunluğunda, mantara karşı, hem serumda özgül antikorlar, hem de hücrel bağışıklık vardır.²⁶

2.1.1.4. Virulans Faktörleri

Bazı *C. albicans* kökenlerinin fenotipik değişiklik gösterdiği, özgül sentetik besiyerlerinde değişik görünümde koloniler oluşturdıkları, bu değişikliklerin virulans ile ilgili olduğu saptanmıştır. Fenotipik değişikliklerin invazif enfeksiyon yapan kökenlerde, kommensal kökenlere göre daha sık olduğu gözlenmiştir. *C. albicans*’ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan en az üç yüzey adezyon molekülü taşıdığı ve

aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile keratinize epiteli penetre ettiği bilinmektedir. Bu güne kadar saptanan virülans faktörleri şöyledir; germ tüp, proteaz, fosfolipaz, yapışma kapasitesi (biyofilm oluşturma), hidrofobisite, morfolojik dönüşüm, ilaç direnci, dimorfizm, insan benzeri integrinlere sahip olma ve trombosit kaynaklı mikrobisidal peptidlere direnç.²⁷⁻³¹

Candida hücre duvarının predominant polisakkaridi β -glukandır. β -glukan insanlarda enfeksiyon yapan tüm funguslarda bulunur. Monosit ve T-lenfositlerde sitokin yapımı üzerine baskılayıcı etki göstererek, *Candida* enfeksiyonlarına karşı olan konak savunmasını bozduğu ileri sürülmüştür.³²

C. albicans'ın akciğer, karaciğer ve dalakta blastosporlar ve germ tüp oluşumu patojenitesini belirler. Böbreklerde ise hızla uzun filamentler halini alarak patojenitesini güçlendirir. *C. albicans*'ın blastospor halden filamentöz morfolojiye dönüşme kabiliyeti, virülans faktörü için bir anahtardır.³³

Biyofilm oluşumu: Kateter, eklem ve kalp protezleri gibi kalıcı yada kalıcı olmayan yabancı cisimleri kolonize eden mikroorganizmalar ve hücre dışı polimerlerinden oluşan yapıya biyofilm denir. Fırçalanmayan dişlerin yüzeyi, su kanal borularının iç yüzeyi ve durgun su birikintisi yüzeyi gibi çok değişken manzaralarda karşımıza çıkar.

Yabancı cisimlerin implantasyonundan sonra tükrük, mukus, serum veya kan gibi cismi çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküller (fibrinojen, fibronektin, kollojen ve laminin vb.) yüzey üzerinde birikerek “conditioning film=hazırlayıcı film” oluştururlar. Mikroorganizmalar genellikle çıplak cismin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adezyon geri dönüşümlü gevşek bir tutunma tarzındadır. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Stafilokoklar ve bazı *Candida* türleri slime benzeri yapılar oluşturmaktadır.³⁴ Mikroorganizmalar bu slime tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. *Candida* türlerinin yabancı cisimlere slime faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hemde vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur.³⁵

Yabancı cisimler ile ilişkili enfeksiyonların çoğunda Gram pozitif bakteriler, sıklıkla stafilokoklar, etken olduğu halde gram negatif bakteriler ve mantarlar ile oluşan enfeksiyonlar daha ciddi seyirlidir. Fungal enfeksiyonlarda çoğunlukla patojenik *Candida* türleri, özellikle *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* ile olmaktadır.

Candida biyofilminin antifungal direnç gelişimine katkıları olduğu öngörülür. Bunlar ekstraselüler matriks miktarı, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlaması, membran lokalize efluks pompalarının fazla ekspresyonu (MDR1, CDR1 ve CDR2 genleri) ve biyofilmdeki sterol miktarı olarak belirlenmiştir. *Candida* biyofilminin saptandığı ve enfeksiyonlara yol açabildiği başlıca yabancı cisimler: santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, periton diyalizi kateterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemaker, ventriküloperitoneal şantlar.³⁵

2.1.2. Epidemiyoloji

Candida türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların %40-50'sinin gastrointestinal kanalında, geçici ya da kalıcı olarak bulunurlar. Ayrıca ekspektore edilen balgamda, kadın genital yolunda ve foley kateteri yerleştirilmiş hastaların idrarında bulunur; aynı zamanda sağlık çalışanlarının cildinde, göreceli olarak yüksek oranda taşınır.³⁶

Candida, normalde yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra ağız, boğaz, barsaklar ve genitoüriner bölgeye kolonize olur.³⁶ Altı aylık bebeklerin %90'ında *Candida* antikor testi pozitifdir. Normal durumlarda, mukokütanöz yüzeyin kolonizasyonu nadirdir.³⁷ Endojen floranın ekolojisinde değişiklikler sonucu, *Candida* türleri, cilt ve mukoza yüzeylerinde çoğalırlar.³⁸ Kolonizasyon, kandidoz gelişimini kolaylaştırır.³⁹⁻⁴¹ *Candida* türleri aynı zamanda, bütünlüğü bozulduğunda, barsak duvarını geçebilirler.⁴²⁻⁴⁵ Risk faktörlerine maruz kalınması, sekonder hematogen yayılımı mümkün kılmaktadır.^{4,46-47}

Genellikle *Candida* enfeksiyonları endojen orjinli olsa da, insandan insana geçiş mümkündür. Anne vajinasından yenidoğana geçerek oluşan moniliyazis buna örnek verilebilir. *Candida* enfeksiyonlarının, hastane ortamından da kazanılabilir.⁴⁸⁻⁵² Ancak, *Candida* suşlarının genotiplendirmesi esas alınarak yapılan çalışmalarda, pek çok ciddi kandidoz olgusundan endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{41,52-56}

Sistemik kandidozlarda *C. albicans* halen en sık etken olmakla birlikte, son 20 yılda *albicans* dışı *Candida* türleri ile enfeksiyon sıklığı artmıştır.⁵⁷⁻⁵⁹ Sistemik kandidozlarda *Candida* türlerinin sıklığı tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4. Sistemik Kandidozlarda *Candida* Türlerinin Sıklığı

Türler	Oran (%)
<i>Candida albicans</i>	52
<i>Candida glabrata</i>	16
<i>Candida tropicalis</i>	8
<i>Candida parapsilosis</i>	4
Diğer <i>Candida</i> türleri	20

Türkiye’de nozokomiyal kandidemi etkenleri ve kan kültür izolatları ile ilgili yapılan araştırmalarda en sık *C. albicans* (% 40-60) iken; bunu *C. parapsilosis* veya *C. tropicalis* izlemektedir. Bunları, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* türleri izlemiştir.^{3,6,60}

Albicans dışı türlerinin belirli pH derecelerini tercih etmeleri nedeniyle üriner sistem yerine, orofarinks ve vajina gibi diğer bölgelerde daha sık enfeksiyon etkeni oldukları bildirilmiştir.

C. glabrata nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan olan önemli bir patojendir. *C. glabrata* için risk faktörleri, *C. albicans*’a benzerdir.⁶¹⁻⁶⁴ Diyabetiklerdeki üriner sistem enfeksiyonlarında bu etken için artmış risk söz konusudur. *C. glabrata* ile olan enfeksiyonların kateter kullanımının artması ve profilaktik olarak azol kullanımına sekonder gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca flukonazol ve kinolon kullanımının *C. glabrata* kandidüriyle ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶²

C. tropicalis ismi genellikle hematopoetik malignansilerde, diyabette ve embolik deri lezyonları ile birlikte anılmaktadır. İdrarda *C. tropicalis* izolasyonu *C. albicans* izolasyonuna nazaran, daha çok dissemine kandidozun göstergesidir. Bu ajan yüksek mortalite ile seyreden dissemine enfeksiyona neden olur ve hematolojik maligniteli hastalarda, *C. albicans*’a göre daha şiddetli seyreder.²⁴

C. parapsilosis daha çok total parenteral nutrisyon veya intravasküler kateterlerle taşınan, endemik ve epidemik nozokomiyal enfeksiyonlara yol açar. Fungal endokarditte önemli etkidir.³⁷

C. lusitaniae amfoterisin B'ye direnç geliştirebilme özelliğine sahiptir.⁶⁵⁻⁶⁷

2.1.3. Patogenez ve Patoloji

Candida türlerinin invazyonunda, sağlam deri en etkili bariyerdir. Cildin bütünlüğünü bozan herhangi bir durum, örneğin intravasküler kateterler, yanık ve ülserasyonlar, sağlıklı bireylerde bile, cildin bu mantarlara karşı geçirgen olmasına yol açar. Kobaylarda splanknik iskemi ve toplam vücut yüzeyinin % 50'sinden fazlasında gelişen yanıklarla fungal translokasyonun arttığı gözlemlenmiştir. Bir kez lamina propriyaya ulaştıktan sonra maya hücreleri lenfatiklerde ve kan damarlarında serbest olarak ya da makrofaj içinde saptanabilmektedir.⁶⁸ Benzer şekilde, gastrointestinal mukoza, *Candida* türleri ile dolaşım invazyonunu önlemede mekanik bariyer görevi görür. *Candida*'nın intrinsik motilitesi olmamasına karşın sağlam kişide oral yolla alındıktan bir süre sonra bağırsak lümeninden transloke olabileceği bilinmektedir.^{42,69} *Candida* türleri, peptik ülser üzerine kolonize olma eğilimindedirler. Bir diğer lokal koruyucu mekanizma, *Candida* türleri ile yarışmaya giren normal barsak bakteri florasıdır. Farelerde uçucu yağ asitlerinin ve sekonder safra tuzlarının mukus jelde kalın bir bakteri tabakası oluşturarak, bağlanma yerleri için maya hücreleri ile yarıştığı ve *Candida albicans*'ın mukozaya tutunması ve yayılmasını azalttığı gösterilmiştir.⁷⁰ Antimikrobiyal ajanlar, gastrointestinal kanaldaki bakteriyel mikroflorayı elimine ederek mantarların seçilip çoğalmasına ve sonuçta, hastanede yatan hastada invazif hastalığın oluşumuna yol açarlar. Perine, eller, vücudun katlantı bölgeleri ile vulvavaginal bölgeler gibi nemli bölgeler, cilt ve mukoza tutulumunun sık olduğu bölgelerdir.

Hematojen kandidozlu hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, akut lösemili hastaların hemen hepsinde, gastrointestinal kanalda yaygın tutulum ve submukozal invazyon saptanmıştır.⁷¹ Nötropenik kanser hastalarını kapsayan retrospektif bir seride, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların % 32'sinde dissemine kandidoz gelişirken bu oran kolonize olmayan hastalarda % 0,5 olarak bulunmuştur.⁷² Aynı merkezde *Candida* ile daha sonrada hematojen enfeksiyon gelişmesi arasındaki ilişki

prospektif olarak da araştırılmıştır. İnvazif kandidoz, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların % 22'sinde görülürken, kolonize olmayan hiçbir hastada saptanmamıştır.²⁷

Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı oldukça etkili ikinci bir yoldur. Organizma bariyerleri aşp kan dolaşımına geçtiğinde, savunmada psödohipflere hasar verme, blastosporları fagosite etme ve öldürme kapasitesine sahip polimorfonükleer lökositler rol oynarlar.⁷³⁻⁷⁴ İlaçların ya da hastalığın sebep olduğu ciddi granülositopenisi olan hastalarda invazif kandidoz gelişmesi, savunmada granülositlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir. Nötrofil ve monositlerin, miyeloperoksidazının ya da hidrojen peroksit ve süperoksit anyon yapım kapasitesinin olmaması, *C. albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini engeller.⁷⁵⁻⁷⁶ Bu durum miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sisteminin intrasellüler öldürme de majör mekanizmayı oluşturduklarını göstermektedir. Ayrıca monosit, eozinofil ve trombositlerin de *Candida*'yı öldürme kapasiteleri vardır.⁷⁷⁻⁷⁸ Makrofaj ve diğer retiküloendotelyal hücrelerin rolü de araştırılmıştır. Taschdian ve arkadaşları, immünofloresan tekniklerle, organizmayı disemine kandidozislu hastaların doku makrofajları ve retiküloendotelyal hücreleri içinde göstermişlerdir.⁷⁹ Aynı zamanda, doğal öldürücü (NK) hücrelerin *Candida*'lara karşı aktiviteleri olduğu belirlenmiştir.⁸⁰

Lenfositlerin savunmadaki rolünün önemi klinik gözlemlere dayanmaktadır. Kronik mukokütanöz kandidoz ve AIDS gibi hücresel immünite bozukluklarında *Candida*'ya bağlı mukozit ve mukozal invazyon sık görülmektedir.⁸¹⁻⁸³ Nadir bir çocukluk çağı hastalığı olan kronik mukokütanöz kandidozda *Candida* antijenine özgü defekt tanımlanmıştır. Deneysel kanıtlar mannanın, lenfositleri indükleyen en önemli antijen olduğunu ortaya koymaktadır.⁸⁴

Candida türleri ile enfeksiyonlara karşı savunmada hümmoral immünitenin rolü iyi tanımlanamamıştır. Ig A defekti ve hipogamaglobulinemide ciddi mantar enfeksiyonu gözlenmemiştir. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu artırır.⁸⁵ İmmunglobulin G ve opsonizasyonu arttıran diğer serum bileşenleri disemine kandidozda yüksek titrede bulunmuştur. Komplemanlar, in vitro ortamda blastosporların optimal opsonizasyonu için gereklidir.⁸⁶ Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynar.⁸⁷

Sitokinler (tümör nekrozis faktör (TNF)- α , IL-6 gibi) ve lökosit adezyon molekülleri (intraseküler adezyon molekülü (ICAM) 1 gibi) dissemine hematogen kandidoza karşı normal konak savunmasında temel rol oynar.^{33,88-89}

C.albicans'ın çeşitli konak dokularına yapışma ve vücuda konulan yabancı cisimlere implante olma yeteneği, kolonizasyonda ve kandidoz patogeneğinde en önemli faktörlerden biridir.

2.1.4. *Candida* Türlerinde Antifungal İlaçlar ve Direnç Mekanizmaları

Funguslar, pek çok karmaşık mekanizma ile antifungallere direnç geliştirebilirler. Kullanımda olan antifungaller, polienler (amfoterisin B; konvansiyonel ve lipid formülleri), floro-pirimidinler (flusitozin), azoller (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin) ve alilaminler (terbinafin) dir.⁹⁰⁻⁹¹

Antifungal direnç, üç başlık altında incelenir: Primer (intrinsik), sekonder (kazanılmış) ve klinik. Primer direnç antifungal temas öyküsü yokken kalıtımla gelen dirençtir. Sekonder direnç uzun süreli bir antifungal kullanım sonucu olarak, önceden duyarlı olan bir izolatın dirençli bir fenotip geliştirmesiyle ortaya çıkar.⁹² Klinik direnç laboratuvar testlerine göre hassas olduğu bilinen antifungal kullanıma rağmen hastalığın ilerleyici olması ya da relaps göstermesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum tipik olarak persistan, derin immün yetmezlik durumları (AIDS, nötropeni gibi) enfekte prostetik materyal varlığında söz konusu olmaktadır.⁹²

İnvazif kandida enfeksiyonunda kullanımda olan antifungal ilaç grupları etki mekanizmaları ve direnç özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

Amfoterisin B ve Lipid Formülasyonları; Amfoterisin B, hidrofilik bir polihidroksil zinciri ile lipofilik bir polyen hidrokarbon zinciri içeren amfoterik bir bileşiktir. Fungisidal etkisini mantar hücre membranında bulunan başlıca sterol olan ergosterole bağlanarak gösterir. Bu bağlanma, membranın ozmotik bütünlüğünü bozar ve ardından bu olay intraseküler potasyum, magnezyum, şeker ve metabolitlerin hücre dışına kaçışı ve mantar hücresinin ölümü ile sonuçlanır.⁹³ Bu mekanizmanın dışında, amfoterisin B'nin mantara karşı olan antifungal etkisinde amfoterisin B'nin neden olduğu oksidatif hasarın da rolü olabileceği ileri sürülmüştür.⁹⁴ Funguslar nadiren membran ergosterol içeriğini azaltarak ya da ergosterole bağlanma noktasını

değiştirerek amfoterisin B'ye direnç geliştirebilir (polyen direnci). Amfoterisin B'ye doğal direnç *C. krusei* ve *C. lusitaniae* vardır. Fungisidal etkili Amfoterisin B'ye karşı kazanılmış direnç oluşumu nadirdir. Çoğunlukla inatçı ve tekrarlayan sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi için, tekrarlayan dozlarda amfoterisin B almış kanser hastalarından izole edilen mayalarda ortaya çıkar. Kanser hastalarına ait mayaların amfoterisin B'ye karşı MİK değerleri, kontrollerden alınan ve kolonizasyon oluşturan izolatların MİK değerleri ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur.⁹⁵⁻⁹⁷

Triazoller (flukonazol, itrakoazol, vorikonazol, posakonazol):Bu bileşikler üç nitrojenli azol halkası içerirler. Tüm azol bileşikleri, sitokrom P-450 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederek antifungal etki gösterir. Bu enzim, lanosterolden ergosterol sentezinde rol alan bir enzimdir. Ergosterol sentezinin inhibisyonu mantar hücre membran sentezinin sonlanmasıyla sonuçlanır. Azol gruplarına direnç gelişimi önemli bir sorundur. Direnç mekanizmaları efluks pompası ile ilacın dışa atılımının artması yanında C 14 α -demetilazda değişme veya artmadır. Bu enzim ERG11 geninin bir ürünü olup bu gendeki bazı değişiklikler direnç mekanizması ile ilişkili bulunmuştur: kodlayan bölgelerdeki nokta mutasyonlar, genin aşırı ekspresyonu, genin çoğalması ve genin konversiyonu ve ya mitotik rekombinasyonudur. *C.krusei* azollere doğal dirençlidir. Ayrıca birçok *C. glabrata* kökeni doğal dirençli veya doza bağımlı duyarlıdır. Kazanılmış azol direnci, özellikle triazoller ile uzun süreli profilaktik tedavi alan HIV'li hastalardan izole edilen *C. albicans* kökenlerinde sık görülmektedir.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Antimetabolitler (Flusitozin):Flusitozin florlanmış bir primidin olup antimetabolit olarak etki gösteren tek ilaçtır. Flusitozin, primidin metabolizmasını bozarak ve böylece mantar hücresindeki DNA, RNA ve protein sentezini engelleyerek antifungal etki gösterir. *C.albicans*'ın klinik izolatlarının % 10 kadarı flusitozine doğal olarak dirençlidir ve duyarlı izolatların % 30'u ise direnci tedavi sırasında kazanır. Bu durumun yaygın görülmesi sebebi ile kandidemi tedavisinde flusitozin monoterapisi nadiren kullanılır. Direnç aşağıdakilerden herhangi birindeki mutasyonlar ile ilişkilendirilebilir: 5 flusitozini 5-florourasile dönüştüren sitozin deaminaz, nükleik asit sentezi için önemli olan urasil fosforiboziltransferaz veya iki püri-sitozin permeazdan herhangi biri.¹⁰¹⁻¹⁰²

Ekinokandinler(kaspopungin, mikafungin, anidulafungin): Geniş etki spektrumuna sahip lipopeptit yapısındaki bileşiklerdir. Ekinokandinler gluklan sentezini

inhibe ederek mantarın hücre duvarı sentezini inhibe eder. Ekinokandinlerin ilk üyesi olan kaspofungin klinik olarak son yıllarda kullanıma girmiştir ve bu nedenle de kaspofungine dirençli izolatların sayısı kısıtlıdır. In vitro olarak, direnç genellikle hedef enzim olan glukan sentetazı kodlayan genlerdeki ve hedef ile etkileşimde olan proteinlerdeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. *C. albicans*'da eflüks pompası geni olan CDR2 genini aşırı eksprese eden kökenlerin, kaspofungine karşı direnç sergileyebileceklerine dair bazı bulgular vardır.¹⁰³

2.1.5. Invazif Kandida Enfeksiyonları ve Tipleri

Candida'lar, mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar geniş bir yelpazede yer alan enfeksiyonlara yol açabilir. *Candida* enfeksiyonları yüzeysel (oral kandidoz, *Candida* özefejit, *Candida* vulvovajinit ve balanit, primer kütanöz kandidoz, onikomikoz ve kronik mukokutanöz kandidoz) ve invazif *Candida* enfeksiyonları (kandidemi, akut ve kronik yaygın kandidoz, gastrointestinal kandidoz, pulmoner kandidoz, santral sinir sistemi enfeksiyonları, endokardit, üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit, endoftalmit) olarak iki grupta incelenebilir.¹⁰⁴

2.1.5.1. Kandidemi

Kandidemi, klinik olarak enfeksiyonun belirti ve bulguları olan bir hastada en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesidir. Genel durumu düşük, üremik veya kortikosteroid tedavisi alan hastalarda klinik belirti ve bulgu olmadan da kandan bir *Candida* türünün izole edilmesi anlamlı kabul edilmelidir.^{4,17}

2.1.5.2. Akut Yaygın Kandidoz

Fulminant bir *Candida* enfeksiyonudur. Genellikle antibakteriyel tedaviye direnç gösteren bir ateş vardır. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda görülebilir. En sık rastlanan komplikasyonlar; menenjit, beyin apsesi, renal apse, myokardit, endokardit, endoftalmit, kutanöz apselerdir.¹⁰⁴

2.1.5.3. Kronik Yaygın Kandidoz

Hepatosplenik kandidoz olarak da bilinen kronik yaygın kandidoz, uzun süren nötropeniden çıkan kanser hastalarında görülen bir klinik tablodur¹⁰⁵. Ancak olayın karaciğer ve dalak ile sınırlı olmaması nedeni ile hepatosplenik kandidoz terimi doğru değildir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine karşın, nötropeni düzeldikten sonra da ateş ile bulantı-kusma, karın ağrısı gibi abdominal belirti ve bulguların eşlik edebildiği hastada, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya ultrasonografi ile karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik yerleşimli, hedef tahtasına benzeyen (öküz gözü) lezyonların görülmesi tanı için yeterlidir. Klinik belirti ve bulgular kandidoz için özgün değildir. Kronik enfeksiyon sıklıkla akut yaygın kandidozun bir sonucudur. Öte yandan, immün durumun bozulmasıyla birlikte kronik sendrom akut enfeksiyona dönüşebilir.¹⁰⁶

2.1.6. Invazif Kandidoz Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri

Özellikle immün yetmezliği olan hastalarda ve yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda enfeksiyonlara yol açan fırsatçı bir patojen olarak *Candida*'lar başı çekmektedir.^{40,46,107-120}

Nozokomiyal kandidemili hastalarda yapılan eşleştirmeli bir vaka-kontrol çalışmasında en güçlü risk faktörünün hastaya uygulanan antibiyotik sayısı olduğu saptanmıştır; üçten fazla sayıda antibiyotik alanlarda kandidemi riski, hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alana göre 12,5 kat yüksek bulunmuştur.⁴⁶ Aynı çalışmada, kandan başka vücut bölgelerinden *Candida* izole edilmesi, hemodiyaliz ve Hickman kateteri, diğer anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Arteriyel kateterler, Swan-Ganz kateterleri veya Hickman dışı uzun kateterlerin, kandidemi riskini arttırmadığı gözlemlenmiştir. Başka klinik çalışmalarda santral venöz kateterizasyonun kandidoz için risk faktörü oluşturup oluşturmadığı tartışmalıdır.^{107,121-123} Parenteral beslenme, malignite, nötropeni veya immünsüpresif tedavi, üretral kateterler, diyare, cerrahi girişimler, özellikle komplike gastrointestinal kanal cerrahisi, kandidoz riskini arttıran diğer faktörlerdir.

Invazif kandidoz riskinin, yoğun bakımda kalış süresi ile doğrudan ilişkisi olduğunu göstermektedir. Enfeksiyonun pek çok olguda yatışın 7. ile 21. günleri

arasında geliştiği tespit edilmiştir.¹²⁴⁻¹²⁶ Yeni eklenen önemli bir risk faktörünün akut pankreatit olduğu ve kandidozun bu hastalıkla yaklaşık % 25 oranında komplike olduğu bildirilmektedir.¹²⁷

İnvazif kandidozis için sıklıkla bildirilen risk faktörleri tablo 5’da özetlenmiştir.^{4,40, 124,128-132}

Tablo 5. İnvazif Kandidozis İçin Risk Faktörleri

Erişkinde risk faktörleri	Yenidoğanlarda ek risk faktörleri
Yoğun bakımda kalma süresi	Düşük gestasyonel yaş
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Düşük Apgar skoru
Hemodiyaliz	H ₂ reseptör blokörleri
Santral venöz kateterler	Şok
Ciddi hastalık	Gastrointestinal hastalık
Total parenteral beslenme	Konjenital malformasyonlar
Gastrointestinal perforasyon ya da cerrahi	
Pankreatit	
Mekanik ventilasyon	
Birden çok kan transfüzyonu	
<i>Candida</i> türleri ile kolonizasyon	

Kolonizasyon orofarenks, mide, idrar veya trakeal aspiratlarda *Candida* türlerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır.¹³³⁻¹³⁴ *Candida* pozitif kültürlerin ardışık olarak 2 hafta devam etmesi durumunda ısrarcı kolonizasyondan bahsedilir.¹³⁵

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi ile gösterilebilir. Kolonizasyon indeksi, kolonize olan vücut bölge sayısının bir hastadan alınan toplam örnek sayısına oranını göstermektedir (CI= kolonize vücut bölgesi sayısı / bir hastadan alınan toplam örnek sayısı).⁴⁰ Kolonizasyon indeksi yüksek bulunan hastalarda daha sonra kandidemi geliştiği gösterilmiştir.⁴⁰ Ayrıca kanser hastaları ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların dışkılarında yüksek yoğunlukta *Candida* türlerinin görülmesi de kandidemi için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.^{109,136} Bazı otörler, klinik şüphesi olan vakalarda, iki veya daha fazla vücut alanında kolonizasyon

olmasının, kandidoz düşünülmesi için yeterli olabileceğini ve antifungal tedavinin başlanması gerektiğini düşünmektedirler.^{124-125,137-140} Ancak bu bulguların duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür.⁴⁰

Kolonizasyon ve risk faktörlerinin birlikte kullanılması ile oluşturulan “Kandida Skoru” ≥ 2.5 ise invazif kandidoz için yüksek risk mevcuttur. Kandida skorlaması tablo 6’da gösterilmiştir.¹³⁵

Tablo 6. Kandida Skorlaması*

Risk faktörleri	Skorlama puanı
Total parenteral beslenme	1
Cerrahi girişim	1
Multifokal kandida kolonizasyonu	1
Ağır sepsis	2

*Kandida skorlaması için risk faktörleri ve puanlar

2.2. CANDIDA Enfeksiyonlarının Tanısı

Kandida enfeksiyonlarının tanısında klinik örneklerin doğrudan veya boyalı olarak mikroskopik incelemesi ile mikroorganizmaların tanımlanmasına yönelik olarak kültür yöntemleri uygulanır.

2.2.1. Mikroskopik İnceleme

Candida türleri 3-6 μm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram-pozitif olarak boyanırlar. Steril bölgelerden alınan yaymalarda maya hücrelerinin görülmesi, kandidoz tanısı için önemli olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik değerlendirme öncesi %10’luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması, epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak, daha iyi tespit edilmesini sağlar. Faz-kontrast veya normal ışık mikroskopunda değerlendirilir. Işık yoğunluğunun azaltılmasıyla maya ve hifler daha iyi şekilde saptanabilir. Mantar hücre duvarını daha iyi görebilmek için mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna katılabilir. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların

tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskop gerektirir. Kullanılan filtreye göre maya hücreleri, psöдохifler ve hif yapıları tebeşir beyazı veya parlak elma yeşili renginde floresans verir. Kalkoflor beyazına alternatif boyama, gram boyama (fungal elementler gram-pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir. Germ tüp testi serumda, 37°C’da 90 dakika inkübe edildiğinde *C.albicans*’ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla *albicans* olmayanlardan ayırmaya yarayan testtir.¹³⁸ *C. albicans* izolatlarının % 90’ından fazlası bu süre içinde germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Blastokonidya (tomurcuklanmış mantar), hifa ve psöдохifanın gösterilmesi, doku invazyonunu kuvvetle destekler ancak tanısal değildir.¹⁴¹ Doku incelenmesinde hematoksilen eozin, periyodik asit-schiff (PAS) ve Gomori’nin metenamin gümüş boyası tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde mayanın görülmesi kandidozun kesin tanısını sağlar.¹⁴¹

2.2.2. Kültür

Mantarların kültürde üretilmesi enfeksiyonun tanısının konmasında ve etkenin belirlenmesi için çoğu zaman şarttır. *Candida* türleri hem normal floranın üyesi hemde patojen olarak bulunabilmelerinden dolayı tüm kültür sonuçlarının hastanın klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.¹⁴²⁻¹⁴³

Invazif kandidozdan şüphelenilen hastaların incelemesi, balgam, orofarinks, dışkı, idrar, dren yerleri ve kan kültürlerinin alınmasıyla başlar. Örnekler genellikle bir seçici, bir de seçici olmayan (beyin-kalp infüzyon agar, sabouraud dekstroza agar gibi) besiyerine ekilir.

Candida türlerinin ilk izolasyonu ve identifikasyonunda kromotojenik besiyerleri (CHROMagar *Candida*, BD CHROMagar *Candida*, *Candida* DI) oldukça kullanışlıdır ve *albicans* ile *albicans* dışı türleri birbirinden ayırabilir. Bifazik medya kullanımı da kandan izolasyonu kolaylaştırabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen lizis sentrifüjasyon yöntemi ile kandideminin radyometrik yöntemle göre daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta saptanabildiği bildirilmiştir.^{141,144-145} Radyometrik yöntemlerin kültür sistemlerinde uygulanması ile, mantarların erken tanısının sağlanabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴⁶ BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır.

2.2.3. Seroloji

Invazif kandidoz tanısında kültür yöntemlerinin çok duyarlı olmayışı araştırmacıları serolojik testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Serolojik yöntemler, özellikle duyarlı görüntüleme teknikleri ile birlikte tarama araçları olarak kullanıldıklarında, invazif fungal hastalıkların erken ve hızlı tanısına yardımcı olmaktadır.¹⁴⁷

Invazif kandidozların serolojik tanısında mannan (CAND-TEC, Ramco Laboratories, Inc., Houston) ve mannoproteininin (Bichro-latex albicans) antikorlarını tespit eden testler kullanılmış ancak bu antikor arama testleri yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Sadece kolonizasyon olması durumunda bile antikorların saptanması ve immünsüprese hastalarda invazif kandidozda bile antikor oluşmaması testlerin duyarlılığını düşürmektedir. Kandidoz kliniği bulgularının varlığında, ardışık alınan serumlarda antikor titresinin artmaya devam etmesi enfeksiyon lehine değerlendirilebilir. Ayrıca antijen testleri ile kombine değerlendirildiklerinde tanıya yardımcı olabilirler.¹⁴⁸⁻¹⁵¹

Serumda veya vücut sıvılarında mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler invazif mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı için daha değerlidirler. Bu amaçla mannan, D-arabinitol, enolaz ve β -D-glukan araştırılmaktadır.^{148,150-151} Günümüzde en yaygın kullanılan mannan antijen testidir.¹⁴⁹⁻¹⁵²

Mannan, *Candida* hücre yüzeyinin, enfeksiyon sırasında, dolaşıma geçen karbonhidratıdır. Dolaşımdan çabuk temizlenir ve kandaki düzeyi hızlı düşer. Bu nedenle saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği alınması gerekir. Değişik çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin farklı oranlar bildirilmektedir.¹⁵³

D-arabinitol aslında bazı *Candida* türlerinin metabolik ürünüdür. Sistemik kandidozlu hastaların idrarında düzeyi artar. Test birden çok tekrarlanırsa, duyarlık ve özgüllük artar.¹⁵⁴ *C. krusei* ve *C. glabrata* bu metaboliti üretmediklerinden bu iki etkenin enfeksiyonlarında saptanmaz.¹⁴⁸⁻¹⁴⁹

Enolaz biraz daha ümit verici bir antijen testidir. Ardışık alınan kanlarda aranmasının duyarlılığı artıracağı kabul edilmektedir. Ayrıca enolaz *Candida* türlerine oldukça özgül olup yüzeyel kandidozlarda serumda saptanmaması bir avantajdır.¹⁵¹

Son yıllarda mantarın hücre duvarında bulunan 1,3- β -D-glukan düzeyinin saptanması, invazif hastalık için bir yardımcı tanımlayıcı test olarak öne çıkmıştır.

İnvazif kandidozda, yüksek konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte, türe özgü ayırım yapamamaktadır.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Bu test, *Candida* ile kolonize cerrahi yapılan hastalarda, şüpheli kandidoz durumunda ampirik tedaviye başlamak açısından yararlı olarak bildirilmiştir.¹⁵⁸⁻¹⁵⁹

Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları tablo 7 gösterilmektedir.

Tablo 7. Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük oranları

Serolojik testler	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
Mannan Ab*	53-100	89-100
Enolaz Ag**	72-85	96-100
D-arabinitol	88	91
B-D glukan	60-100	64-99

*Ab: Antikor

**Ag: Antijen

2.2.4. Diğer Yöntemler

Klinik örneklerdeki *Candida* türlerinin polimeraz zincir reaksiyon (PZR), amplifikasyon gibi moleküler tekniklerle araştırılarak hızlı tanıya varılmasına çalışılmaktadır. ve standartların oluşturulmasına çalışılmaktadır.^{141,145,160} Ümit vaad eden bu çalışmalarda en önemli sorun standardizasyon henüz oluşturulamamaktadır.

2.2.5. Mantarların Differansiyasyonu

Candida'ların tür düzeyinde tanımlanması önemlidir. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan pek çok mantar antifungal ajanların pek çoğuna karşı başlangıçta doğal dirençli olabileceği gibi kullanım sonrasında da direnç geliştirebilmektedir. Bu invazif enfeksiyonların uygun tedavisi çoğunlukla etiyolojik ajanın hızlı ve doğru tanımlanmasına bağlıdır. Örneğin *Candida lusitanae*, amfoterisin B'ye *in vitro* dirençli olabilirken, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* flukonazole dirençli bulunabilmektedir. *Candida* türleri için antifungal duyarlılıkları tablo 8'de bildirilmiştir.¹⁶¹⁻¹⁶⁵

Fungal patojenlerin identifikasyonunda kullanılan Wickerham ve oksanografik teknikler gibi klasik yöntemler, zaman isteyen ve teknik olarak karmaşık tekniklerdir.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Mantar enfeksiyonlarının insidansının artması bu patojenlerin tanımlanması için hızlı ve doğru manuel ve otomatize ticari sistemlerin geliştirilmesini gerektirmiştir.

Bu otomatize sistemlerden ID 32C sistemi (bioMerieux Marcy l'Etoile, France) genellikle Avrupa ülkelerinde kullanılırken, API 32C mantar identifikasyon sistemi (bioMerieux Vitec, Inc., Hazelwood, Mo.) ABD'nde en sık kullanılan mantar tanımlama sistemlerinden biridir.^{66,166-178}

Bir çalışmada, ID 32 C ile doğru tanımlama, sık soyutlanan mantar türlerinde ek testlere ihtiyaç duyulmadan % 86 oranında bulunmuştur. % 6 izolatların tanısı için ise ek testlere ihtiyaç duyulmuştur. Geri kalanların ise identifikasyonu mümkün olmamıştır. Daha az rastlanan türlerin identifikasyon oranı, aynı çalışmada % 85 bulunmuştur. ID 32C sistemi, API 20C identifikasyon sistemi ile benzer identifikasyon oranları göstermiştir, ancak ID 32C sistemi ile sonuçlar 24 saat daha erken alınabilmektedir.¹⁷⁹ Yapılan çalışmalar, ID 32 C'nin, daha sık kullanılan API 20 C kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸⁰⁻¹⁹³

Tablo 8. *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları

Fungus türü	Flukonazol	Itrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Kandinler	Amfoterisin B
<i>C.albicans</i>	H	H	H	H	H	H
<i>C.glabrata</i>	DBH- D	DBH -D	DBH-D	DBH-D	H	H-OH
<i>C.tropicalis</i>	H	H	H	H	H	H
<i>C.parapsilosis</i>	H	H	H	H	H-D	H
<i>C.krusei</i>	D	DBH-D	H	H	H	H-OH
<i>C.lusitaniae</i>	H	H	H	H	H	H-D

S: duyarlı; DBH: hassas-doza bağımlı; D: dirençli; OH: orta hassas

2.2.6. Antifungal Duyarlılık Testleri

Önceleri tek antifungal ajan amfoterisin B olduğundan, antifungal duyarlılık testleri gerekli görülmemiştir. Ancak günümüzde amfoterisin B dışında yeni antifungal ajanların geliştirilmesi, *Candida* türlerinde, *C. neoformans*, *A. fumigatus* ve *A. terreus*

türlerinde mortaliteyi etkileyebilecek direnç belirlenmesi mantarlar içinde bakterilerde olduğu gibi anlamlı sonuç verebilecek duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Antifungal ile mantar etkileşiminin in vitro olarak incelenebilmesi mikolojide önemli bir adım olmuştur. Bu amaçla CLSI (Clinical Laboratory Standarts Institute, eski adıyla NCCLS- National Commitee for Clinical Laboratory Standarts)tarafından geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi (M27-A2 ve M38-A) ile bu yöntemin EUCAST (European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing) tarafından modifiye edilen şekli referans yöntem olarak kullanılmaktadır.^{163,194}

Candida'ların antifungal duyarlılığının belirlenmesinde germ-tüp, flow sitometri, agar ve buyyon dilüsyon yöntemleri gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Agar yöntemleri kolay ve ucuz olduğundan, cazip görünmekle birlikte sonuçların inokulum miktarı, sıcaklık, inkübasyon süresi ve iyi erimeyen antifungallerin agara diffüz yayılmaması gibi birçok faktörle etkilenmesi sorun yaratmaktadır. Buyyon ile disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir ortak çalışmada laboratuvarlar arasında buyyon ile yapılmış test sonuçları disk diffüzyon yöntemine göre daha uyumlu bulunmuştur. Diğer yandan agar dilüsyon yöntemiyle yapılan flukonazol duyarlılık testi hızlı bir tarama testi olarak CLSI sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Buyyon dilüsyon yöntemi de yaygın olup, CLSI tarafından standadize edilmiştir. Bu yöntem günümüzde sadece *Candida* ve *Cryptococcus* türleri için önerilmektedir. Sonuçlar aynı laboratuvar için ve değişik laboratuvarlar arasında uyumlu sonuçlar sağlamakla birlikte, bu sonuçlar klinik cevapla uyumlu olmayabilir. CLSI'n antifungal ajanlar için belirlediği MIK değerleri tablo 9'da gösterilmiştir.¹⁹⁵

Candida türlerinin için kullanılan diğer duyarlılık testleri; makro ve mikrodilüsyon yöntemi, kolorimetrik yöntem ve E-Test'tir.

Makro ve mikrodilüsyon yöntemi; *Candida*'ların duyarlılığı için günümüzde önerilen referans yöntem M27-A'dır. Birçok çalışmada laboratuvarlar arasında sonuçların iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur: Amfoterisin B de % 90, ketokonazolde % 75, flusitozinde % 85, flukonazolde % 88. Bununla birlikte, bu yöntem amfoterisin B direncini tespit etmede yetersizdir. Bu sorun besiyeri olarak antibiotik buyyonu kullanılmasıyla çözülebilmiştir. Şu anda makrodilüsyon yönteminde 1 ml besiyeri kullanılması önerilirken, mikrodilüsyon yönteminde 0.2 ml kullanılması oldukça kolay ve hızlı olmasının yanı sıra, tekrarlanabilir sonuçlar vermektedir. Referans yöntem esas

olarak makrodilüsyon yöntemi olarak tanımlanmış, daha sonra mikrodilüsyon yönteminin avantajları nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir. Bu yöntemle klinikte kullanılan tüm antifungaller test edilebilmektedir. CLSI yöntemiyle bazı *Candida* izolatlarının direnç takip değerleri halen sorunludur. Örneğin; bir suş 24 saatteki MİK düzeyi ile duyarlı ($\leq 1\mu\text{g/ml}$) bulunurken, 48. saatteki MİK düzeyi ile dirençli ($\geq 64\mu\text{g/ml}$) rapor edilmektedir.¹⁹⁶⁻¹⁹⁹

Kolorimetrik yöntemler; MİK değerlerinin saptanmasında bulanıklığın görsel olarak değerlendirildiği standart duyarlılık testlerinin yeni bir alternatifi, kolorimetrik indikatörlerin veya floresan boyaların kullanılmasıdır. Antifungal duyarlılık testi için, ticari (Sensititre YeastOne ve FUNGITEST) ya da ticari olmayan (tetrazolyum tuz yöntemleri ve substrat kapma indikatörleri) yöntemler uyarlanmıştır.²⁰⁰⁻²⁰⁴ Kolorimetrik yöntemlerle elde edilen MİK değerlerinin, referans mikrodilüsyon ve makrodilüsyon yöntemleriyle elde edilen MİK değerleriyle uyumu oldukça iyidir. Ancak kolometrik yöntemlerle elde edilen itrakonazol MİK değerlerinin, CLSI yöntemleriyle elde edilen MİK değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'te flukonazolle uyum düşük bulunmuştur.²⁰¹

E-Test; Bakteriler için çok başarılı sonuç veren bu yöntemde, antimikrobiyal ajan belirli ve giderek çoğalan miktarlarda plastik bir şerit üzerine emdirilir., daha sonra ekim yapılmış agar üzerine yerleştirilir. Giderek azalan inhibisyon zonu derecelendirilerek işaretlenmiş şerit üzerinden ilaç konsantrasyonu olarak okunur. Colombo ve arkadaşlarını çalışmasında CLSI makrodilüsyon yöntemi ile E-testin uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak sonuçlar CLSI yönteminden 1 ila 2 dilüsyon daha düşük bulunmaktadır. Ve bu açıdan en az uyum *C. tropicalis* ile görülmektedir. Sewell ve arkadaşları benzer bulgular tespit etmiş, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* ile 24. ve 48. saatte uyumsuz bulunmuştur. Bu yöntemin en önemli problemi, duyarlılık sınırlarının başta azoller olmak üzere, kesin belirlenmemiş olmasıdır.^{199,205}

Tablo 9. CLSI'e Göre MIK Değerleri

Antifungal İlaç	H	OH	D
Flusitozin	≤4	8-16	≥32
Amfoterisin B*	T	T	T
Flukonazol	≤8	16-32	≥64
Itrakonazol	≤0,125	0,25-0,5	≥1
Vorikonazol	≤ 1	2	≥4

T: Tanımlanmamış, H: Hassas, OH: Orta hassas, D: Dirençli

*Amfoterisin B için ≥2 g/l değerler direnci telkin etmektedir

2.3. Kandideminin Tedavisi

Kandidemi olgularının tedavisi çok sayıda değişik, çözümü güç problemleri içermektedir. Son yıllarda kullanıma giren antifungal ajanlar morbidite ve mortalitesi yüksek fungal enfeksiyonların tedavisinde önemli katkılar sağlamaktadır.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından önerilen *Candida* tedavi rehberinde kandidemi durumunda ilk seçenek ilaçlar olarak flukonazol (800 mg (12mg/kg) yükleme dozu sonrasında 400 mg/gün (6mg/kg)) veya bir ekinokandin (kaspofungin 70 mg yükleme dozu sonrasında 50mg/gün; mikafungin 100 mg/gün; anidulafungin 200 mg yükleme dozu sonrası 100/gün) önerilmektedir. Kılavuzda, orta veya ağır derecede hastalar ile yakın zamanda azol kullanım öyküsü olan hastalarda ilk seçenek olarak ekinokandin son bir yıl içinde klinik uygulamalarda yerini almıştır. Flukonazol ise daha az kritik hastalar veya flukonazol kullanım öyküsü olmayan hastaların tedavisinde ilk seçenek olarak yerini korumaktadır.

Kılavuza göre, nötroopenik hastalarda ise ilk seçenek ekinokandin veya amfoterisin B lipid formülasyonu (3-5mg/kg/gün) önerilmektedir.²⁰⁶⁻²⁰⁷ Flukonazol, çok daha az kritik hastalar veya flukonazol kullanım öyküsü olmayan hastalar için alternatif tedavi olarak önerilmektedir.

Hasta *C. parapsilosis* ile enfekte ise flukonazol önerilirken, *C. glabrata*'da artan flukonazol direnci, *C. kruse*'de ise intrinsik flukonazol direnci nedeni ile ilk seçenek olarak ekinokandin, alternatif olarak amfoterisin B lipid formülasyonu veya vorikonazol önerilmektedir.

Kandidemi tanısı alan hastalar için önerilen tedavi süresi dirençli fungemisi veya belirgin bir organ enfeksiyonu mevcut değil ise kan kültürlerinde *Candida* üremesinin negatif olarak tespit edilmesinden, kandidemi ile ilişkili semptomların kaybolmasından ve nötropenik hastalarda nötropenden çıktıktan 2 hafta sonrası olarak önerilmektedir.

Kandidemi saptanan hastalarda santral venöz kateterin çıkarılmasının gerekip gerekmediği uzun yıllar tartışılmaktadır. Son kılavuza göre, kandidemili nötropenik olmayan hastalarda intravenöz kateterin mutlaka çıkarılması önerilirken, nötropenik hastalarda kandidemi kaynağının endojen flora olması nedeni ile kateterin hasta bazında değerlendirilmesi önerilmektedir.²⁰⁶⁻²⁰⁷ Sadece verilen antifungal tedaviye 72 saat içerisinde yanıt vermeyen ve genel durumu stabil olmayan nötropenik hastalarda kateterin çıkarılması düşünülmektedir.²⁰⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Düzeni

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ağustos 2003 - 31 Aralık 2007 tarihleri arasında kandidemi tanısı ile izlenen erişkin hastaların sıklığı, klinik özellikleri, etken dağılımı, antifungal duyarlılık paterninin ortaya konması amaçlandı. Çalışma dönemine ait Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi (HEKK) sürveyans verileri retrospektif olarak incelendi ve kan kültüründe *Candida* türleri üremesi olan hastaların bilgileri kayıt edildi. Hastane enfeksiyonu tanısı HEKK tarafından aktif, hastaya ve laboratuvara dayalı sürveyans ile Center for Disease Control (CDC) hastane enfeksiyon tanı kriterleri kullanılarak konuldu. Ayrıca Merkez Laboratuvar kayıtları ve eldeki veriler karşılaştırılarak gözden kaçan üremelere erişildi. Bu hastaların bilgileri de yine retrospektif olarak hasta arşiv dosyalarından elde edildi. Hastane enfeksiyonu tanısı yine CDC kriterleri kullanılarak konuldu.

3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri

3.2.1. Tanımlar

Hastane kökenli *Candida* enfeksiyonu tanısı konulan hastalar CDC tarafından kabul edilen hastane enfeksiyonu tanımlarına göre aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir.²⁰⁹⁻²¹⁰

Primer kan dolaşımı enfeksiyonu (Kandidemi): Laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik sepsisi içerir. Tanı için aşağıdaki kriterle kullanılmıştır:

a- Kan kültüründe en az bir kez, herhangi bir *Candida* türünün izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması,

b- Ateş, titreme veya hipotansiyondan birinin olması ve kan kültüründe en az bir kez *Candida* türünün izole edilmesi.

Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu: Başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili patojen kan kültüründe üremesi olarak kabul edilmiştir.

İntravasküler katetere bağlı kandidemi ise, primer kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilir.

Atak: Yatan hastalarda gerçekleşen primer ve sekonder kan dolaşım sistemi enfeksiyonu atak olarak kabul edildi. İlk izolasyondan 30 gün sonra tespit edilen kandidemi enfeksiyonu ikinci atak olarak kabul edildi.²¹¹⁻²¹²

3.2.2. Çalışma Değişkenleri

Altta yatan hastalıklar (Diabetes mellitus, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, hematolojik ve solid organ maligniteleri, kemik iliği ve solid organ trasplantasyonları, yanık, HIV enfeksiyonu, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı), yoğun bakımda yatış süresi, nütropeni ($<500/\text{mm}^3$ nötrofil sayısı), intravasküler ve üriner sisteme yönelik kateter kullanımı, son üç ay içerisinde majör cerrahi girişim öyküsü, total parenteral beslenme uygulanması, hemodiyaliz öyküsü, pankreatit varlığı, mekanik ventilasyon ve son bir hafta içinde kan transfüzyonu kaydedilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır.

Üreme süresi, hastanın hastaneye yatışından sonra kan kültüründe saptanan ilk Candida türünün ürediği zamana kadar geçen süre olarak kaydedilmiştir.

Kandidemi sonrası 30 (otuz) gün içinde ölümler, kandidemiye atfedilebilen mortalite olarak değerlendirilmiştir.⁸

3.2.3. Mikrobiyolojik Teknikler

Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji bölümüne kültür için gönderilen kan örneklerinin uygun besiyerlerine ekimi yapıldı.²¹³

Kan kültür şişeleri, BACTEC 9240 (Becton Dickinson Mikrobiyoloji Sistem) cihazında 35°C’de yedi gün inkübe edildi. Cihaz “üreme pozitif” sinyali verdiği zaman, kan örneklerinin % 5 koyun kanlı agar, MacConkey agar ve antibiyotikli Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerlerine ekimleri yapıldı. Bu besiyerlerinde üreme tespit edilemediğinde, ayrıca kanlı brusella agar, çikolata agar ve Haemophilus izolasyon besiyerlerine de ekimler yapıldı.

SDA besiyerleri mantar için 37°C’de yedi gün inkübe edildi. Besiyerlerinde üreme tespiti için her gün inceleme yapıldı. Üreme belirlendiğinde, kolonilerden serum

fizyolojik ile lam üzerinde hazırlanan süspansiyon lamelle kapatılarak mikroskopta incelendi ve organizmanın maya olup olmadığı kontrol edildi.

Candida albicans ön tanısı için germ tüp testi yapıldı. İki saat inkübasyondan sonra germ tüp testi pozitif olanlar *C. albicans*, negatif olanlar ise *albicans* dışı *Candida* türleri olarak belirlendi. Bu belirlemeden sonra suşlar *Candida* elektif agara pasajlanarak soğuk ortamda saklandı.

Candida elektif agarda üreyen maya mantarları daha sonra API ID 32C ile tiplendirme ve ATB Fungus 2 (Biomerieux., Fransa) ile otomatize sistem ile duyarlılık testine tabi tutuldu.

ID 32C

Candida elektif agarda üreyen maya mantarlarına daha sonra türlerin kesin tanısının konulması için ID 32 C (bioMerieux, Fransa) kiti ile tiplendirme testi yapılır. Şekil 1’de test stripi gösterilmiştir. Mantar tanımlama prosedürleri üretici firmanın önerilerine uyularak gerçekleştirilir.

Her bir izolatin belirlenmiş kolonilerinden bir kısmı aseptik olarak stok kültüre inoküle edilir. Stok kültür steril distile suyun bulanıklık 2 Mc Farland standarta eşit olacak şekilde hazırlanmış süspansiyonudur. Bu süspansiyonun beş damlası (250 µl) üreticinin sağladığı C medium ampullerine dağıtılır ve her bir inokulumun dağıtımının homojenize olması sağlanır. Homojenizasyondan sonra, inokulum süspansiyonu stripteki kuyucuklara inoküle edilir (her bir kuyucuğa 135 µL), stripin kapağı kapatılır ve sistem 30°C’ta 24-48 saat inkübe edilir. Stripler 24 ve 48. saatlerde gözle ya da otomatize sistemle değerlendirilir ve kuyucuklarda bulanıklığın var ya da yok oluşuna göre pozitif ve negatif olarak tanımlanır. Sonuçlar numerik biyokodlara dönüştürülür ve izolatlar Analitik Profil İndeksi kullanılarak tanımlanır.¹⁶⁷⁻¹⁷⁸

Sistem pozitif kontrol olarak *Candida guillermontii* (ATCC6260) kullanılmıştır.

ATB Fungus 2

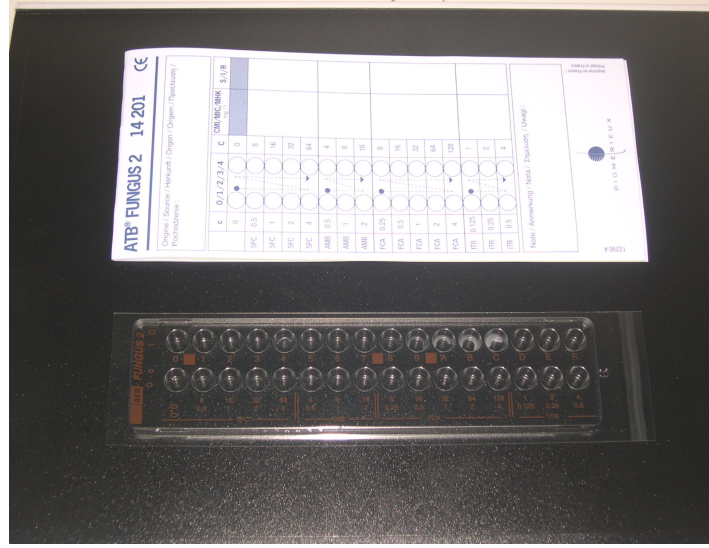
Soyutlanan *Candida* türleri ATB Fungus 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ile duyarlılık testine tabi tutulur.Şekil 2’de test stripi gösterilmiştir.

Test edilen mantar ile hazırlanmış süspansiyondan (kolonilerin % 0,85 NaCl ile yoğunluğu 2 Mc Farland olacak şekilde elde edilmiş karışımı) 20 µl kültür vasatına (ATB F2 vasatı) aktarılır. Homojenize edilen bu vasattan stripin her bir kuyucuğuna 135µl olacak şekilde inoküle edilir. *Candida* türleri için 24 saat (± 2 saat) inkübe edilir.

İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki üreme gözle okunur. *Candida* suşları için kontrol kuyucuklarındaki üreme yeterli değilse stripin okunması güç ya da imkansız olduğundan stripin 24 saat inkübasyondan sonra okunması önerilir. İnkübasyon aerop koşullarda ve 35°C (± 2°C)' ta yapılır .



Şekil 1. ID 32C'nin Test Stripi ve Demonstrasyon Kağıdı



Şekil 2. ATB Fungus 2'nin Test Stripi ve Demonstrasyon Kağıdı

Şekil 3'te ID 32 C'nin ve ATB Fungus 2'nin yapılması sırasında kullanılan materyaller gösterilmiştir.



Şekil 3. Kullanılan Test Materyalleri

MIK belirleme: inkübasyonun ardından stripler siyah bir yüzey üzerinde göz ile okunur. Her bir antifungal ilaç için en düşük ilaç konsantrasyonundan başlanır ve kontrol kuyucukları ile karşılaştırılarak skorlanan üreme değerleri kaydedilir. Üreme skorları aşağıda Tablo 10’da tanımlanmıştır.

Tablo 10. ATB Fungus 2 Striplerinde Üremenin Skorlanması

Tanım	Skor
Üremede azalma olmaması	4
Üremede hafif azalma olması	3
Üremede belirgin azalma	2
Çok az (zayıf) üreme	1
Üreme olmaması	0

3.2.4. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, altta yatan klinik durumları ile tiplendirme ve duyarlılık testlerinin sonuçlarının analizi SPSS ver 11.5 paket program ile yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında student t-test, ki kare testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (ss), ortanca, alt değer (AD), üst değer (ÜD), sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çalışmanın yapıldığı dört yıllık dönem içinde merkez laboratuvarına gönderilen yaklaşık 1226 kan kültür üremesinin 116 hastaya ait 120 *Candida* türleri izole edildi. Yaş aralığı 14-94 arasındaki 116 hastanın yaş ortalaması $48,4 \pm 19$ olup hastaların 67'si erkek (yaş ortalaması $46,7 \pm 2,30$), 49'u kadındı (yaş ortalaması $50,8 \pm 2,84$). Çalışma periyodunda saptanan yıl başına düşen ortalama kandidemi atağı oranı % 9,2 olarak bulundu. Çalışmayı kapsayan dönem içinde 2004 yılında % 14,5, 2005'te % 12, 2007 yılında ise % 7 oranında saptanmıştır.

Hastaların 88'i (% 75,8) yoğun bakımda, 28'i (% 24,2) ise servislerde izlenmiştir. Hastaların yattıkları servislere göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Servislere Göre Dağılımı

Servis Adı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
DYB	28	24,1
CYB	21	18,1
Reanimasyon	15	12,9
BCYB	10	8,6
NYB	9	7,8
Onkoloji	8	6,9
Yanık ünitesi	7	6,0
Hematoloji	3	2,6
DAYB	3	2,6
Diğer *	12	10,4
Toplam	116	100,0

*Diğer; GKDC YBÜ, GKDC, endokrin, nefroloji, gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları ve KBB servisi içermektedir.

Kandidemi gelişen tüm hastalar belirlenmiş potansiyel risk faktörlerinden en az birini taşımaktaydı. En sık görülenler sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

(% 99,2), idrar kateteri varlığı (% 88,3) ve santral venöz kateter (% 65) idi. Hastaların eşlik eden klinik durumları ve risk faktörleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Eşlik Eden Klinik Durum ve Risk Faktörleri

Özellikler	Hasta sayısı (n:120)	Yüzde (%)
Eşlik eden klinik durumlar		
Solunum yetmezliği	52	43,3
Bilinç kapalılığı	44	36,7
Maligniteler	28	23,3
Kronik böbrek hastalığı	19	15,8
Diabetes mellitus	14	11,7
Nötropeni	8	6,7
Yanık	7	6,0
Pankreatit	6	5,0
Kronik karaciğer hastalığı	2	1,7
Hastaya uygulanan işlemler		
Antibiyotik kullanımı	114	99,2
Üretral kateterizasyon	106	88,3
Santral venöz kateterizasyon	78	64,7
Endotrakeal entübasyon	69	57,5
Periferik vasküler kateterizasyon	49	40,8
Mekanik ventilasyon	48	40,0
Nazogastrik uygulama	35	29,2
Trakeostomi	27	22,5
Ameliyat dreni	25	20,8
Endoskopi	10	8,3
Diğer risk faktörleri		
H ₂ reseptör blokörü	97	80,8
Total parenteral beslenme	71	59,2
Kan transfüzyonu	38	31,7
Hemodiyaliz	10	8,3

Hastaneye yatış ile ilk olumlu kan kültürü arasındaki ortalama süre 25,5 gün (1-169 gün) idi. Yoğun bakımda yatan ve yatmayan hastalarda fark saptanmadı. Üremeye kadar geçen süre yoğun bakımda yatan hastalarda ortalama 26 gün, yatmayanlarda ortalama 25 gün idi. (p=0.240)

Candida türleri ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. *C. albicans* ile *albicans* dışı *Candida*'lar arasında yatış süresi ve yatıştan üremeye kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırası ile p=0,051 ve p=0,082). Ancak türlere göre hastanede yatış süresi arasında fark tespit edilmiştir. *C. glabrata*'nın yatış süresi diğerlerine göre daha uzun bulunmuştur (p<0.05). Exitus olan hastaların yatış sürelerinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (p<0.05). *Candida* türlerine göre hastanede kalış ve üreme süreleri tablo 13'de gösterilmiştir. Test olarak Kruskal Walls kullanılmıştır.

Tablo 13. *Candida* Türlerine Göre Hastanede Kalış Süresi ve Üreme Süresi

		Hastanede kalış süresi	Üreme süresi
<i>Candida</i> türleri	<i>C. albicans</i>,	41,4 ± 35,8	23,80±29,6
	n:46	31,0 (0-179)	15,0 (0-169)
Ortalama ±SS Ortanca (AD-ÜD)*	<i>Candida non-albicans</i>	51,36 ± 35,8	29,58 ± 29,9
	n:74	40,50 (0-168)	22,0 (0-193)

* (Alt değer-Üst değer)

Candida türleri ve ilaç direnci ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Yine altta yatan hastalıklar ve kandidemi için risk faktörleri ile üreyen *Candida* türleri ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.

Takip edilen hastaların 67'si (% 57,7) exitus olmuştur. Çalışmada kabul edilen tanıma göre ölümlerin % 87'sinin (n=58) *Candida* enfeksiyonuna eşlik ettiği belirlendi. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin diğer nedenlere bağlı ölüm risk faktörlerinden bağımsız olarak irdelenebilmesi için hesaplamalar 30 günden sonra kaybedilen hasta sayısı (n=9) çıkarılarak 107 hasta üzerinden yapılmıştır.

Tablo 14. *Candida* Türüne Göre Mortalite Oranları*

<i>Candida</i> tipi	Düzelme	Ölüm
<i>C. albicans</i>	19 (% 16,4)	26 (% 22,4)
<i>Candida non-albicans</i>	30 (% 25,9)	41 (% 35,3)
Toplam	49 (% 42,3)	67(% 57,7)

*p=0,864

Mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak yanık, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter saptandı. Risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Risk Faktörleri ile Mortalite Arasındaki İlişki

	Mortalite n(%)	P değeri
Yaş, ortalama±SS	50±(19)**	0,231***
Erkek cinsiyet	41(58,6)	0,852
Bilinç bozukluğu	30(68,2)	0,086
Böbrek yetmezliği	10(52,6)	0,801
Diabetes mellitus	6(42,9)	0,263
İmmünsüpresyon	18(64,3)	0,514
Solunum yetmezliği	35(67,3)	0,065
Malignensi	19(67,9)	0,276
Total pareteral beslenme	46(64,8)	0,052
Yanık	1(14,3)	0,017*
Endotrakeal entübasyon	45(65,2)	0,047*
Mekanik ventilasyon	33(68,8)	0,042*
Üriner kateter	63(59,4)	0,263
Santral venöz kateter	51(65,4)	0,017*

*p istatistiksel olarak anlamlı değer <0,05

**ortalama±standart sapma

***t test kullanılmıştır.

Mikrobiyolojik Bulgular

120 kandidemi atağında en sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* olup (% 38,6), bunu *C. parapsilosis* (% 28,3), *C. tropicalis* (% 10,8), *C. glabrata* (% 5,0) izlemektedir. *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 16’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Kan Kültürlerinde İzole Edilen *Candida* Türleri

İzole edilen türler	Hasta sayısı	%
<i>C. albicans</i>	46	38,6
<i>C. parapsilosis</i>	34	28,3
<i>C. tropicalis</i>	13	10,8
<i>C. glabrata</i>	6	5,0
<i>C. lipolytica</i>	3	2,5
<i>C. krusei</i>	2	1,6
<i>C. lusitaniae</i>	2	1,6
<i>C. kefyr</i>	2	1,6
<i>C. sake</i>	2	1,6
<i>C. famata</i>	1	0,8
<i>C. pulcherrima</i>	1	0,8
<i>C. globosa</i>	1	0,8
<i>C. pelliculosa</i>	1	0,8
<i>Candida</i> türleri	6	5,0
Toplam	120	100,0

Candida türlerinin yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımını gösteren tablo 17 ve 18’de gösterilmektedir.

Tablo 17. *Candida* Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı*

<i>Candida</i> Türleri			
Yıllar	<i>C.albicans</i> n (%)	Albicans dışı <i>Candida</i> n (%)	Toplam
2003	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100,0)
2004	14 (37,8)	23 (62,2)	37(100,0)
2005	12 (37,5)	20 (62,5)	32 (100,0)
2006	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (100,0)
2007	12 (44,4)	15 (55,6)	27 (100,0)
Toplam	46 (38,3)	74 (61,7)	120 (100,0)

* p=0,952

Tablo 18. *Candida* Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı*

Etken Mikroorganizma						
Yıllar	<i>C.albicans</i> n (%)	<i>C.parapsilosis</i> n (%)	<i>C.glabrata</i> n (%)	<i>C.tropicalis</i> n (%)	Diğer <i>Candida</i> ** n (%)	Toplam
2003	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (100,0)
2004	14(37,8)	13 (35,1)	0 (0)	6 (16,2)	4 (10,8)	37 (100,0)
2005	12 (37,5)	3 (9,4)	4 (12,5)	4 (12,5)	9 (28,1)	32 (100,0)
2006	5 (33,3)	4 (26,7)	0 (0)	0 (0)	6 (40)	15 (100,0)
2007	12 (44,4)	10 (37,0)	1 (3,7)	2 (7,4)	2 (7,4)	27 (100,0)
Toplam	46 (38,3)	33 (27,5)	6 (5,0)	13 (10,8)	22 (18,3)	120(100,0)

*p=0,173

** Diğer *Candida*: *C. krusei*, *C. famata*, *C. Lusitaniae*, *C. lipolytica*, *C. kefr*, *C. sake*, *C. famata*, *C pulcherrima*, *C. globosa*, *C. pelliculsa*

Candida türlerin servislere göre dağılımı da Tablo 19’da görülmektedir.

Tablo 19. Kan Kültüründen İzole Edilen *Candida* Türlerinin Servislere Göre Dağılımı

	Yoğun bakım	Servisler	Yanık ünitesi
<i>C.albicans</i>	35 (% 38,5)	7 (% 33,3)	4 (% 50,0)
<i>Albicans dışı Candida</i>	56 (% 61,5)	14 (% 66,7)	4 (% 50,0)

Kandidemi tanısı konulan hastaların 85 (% 70,9)'inde primer kan dolaşım enfeksiyonu saptandı. Olguların geri kalan 35 (% 29,1)'i ise sekonder ^{kan} dolaşım enfeksiyonu idi. Tablo 20'de kandidemi kaynakları ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 20. Kandidemi Kaynaklarının Dağılımı.

Tanı	Hasta sayısı (n)	%
Primer kan dolaşım sistemi enfeksiyonu	85	70,9
Sekonder kan dolaşım sistemi enfeksiyonu	35	29,1
Üriner enfeksiyon	15	12,5
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	9	7,5
Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	6	5,0
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	2	1,7
Yanık Enfeksiyonu	1	0,8
Diğer Yumuşak Doku Enfeksiyonları	1	0,8
Peritonit	1	0,8
Total	120	100,0

***Candida* Duyarlılıklar**

120 kandidemi atağında izole edilen *Candida* türünün sadece dördünde antibiyogram yapılamamıştır. Duyarlılık testi yapılan türlerde flusitozin, amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol duyarlılığına bakıldı. *Candida* türünün antifungal duyarlılık oranları tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. *Candida* Türünün Antifungal Duyarlılık Oranları

	Hassas		Dirençli		Orta hassas	
	n	%	n	%	n	%
Fukonazol	107	92,2	7	6,1	2	1,7
Itrakonazol	104	89,7	8	6,9	4	3,4
Amfoterisin B	116	100				
Flusitozin	115	99,1			1	0,9

Türlere göre duyarlılık değerlendirildiğinde *C. albicans*'ta flukonazol duyarlılığı %98 iken, albicans dışı türlerde % 89 olarak belirlenmiştir. Türlerin yıllara göre dağılımında ve direnç eğilimde farklılık belirlenmemiştir. Soyutlanan türlere göre ilaç direnci tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22. Türlere Göre Antifungal İlaç Direnci

Antifungal ilaçlar	<i>C.albicans</i> n:46	<i>C.parapsilosis</i> n:33	<i>C.tropicalis</i> n:12	<i>C.glabrata</i> n:6	<i>C.krusei</i> n:2	Diğer türler n:17
Amfoterisin B n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Flusitozin n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(50)	0(0)
Flukonazol n(%)	1(2.2)	2(6.2)	3(25)	0(0)	2(100)	1(5.9)
Itrakonazol n(%)	3(6.5)	0(0)	6(50)	0(0)	0(0)	3(17.6)

Amfoterisin B'ye hiçbir türde direnç saptanmadı. Flusitozin çalışılan iki *C. krusei* türünün biri dirençli idi. Fluonazole en yüksek direnç *C. tropicalis*'te saptanırken bunu *C. parapsilosis* izlemektedir. *C. krusei* zaten flukonazole intrinsik olarak dirençli idi. Itrakonazolde ise en yüksek direnç *C. tropicalis*'te saptandı.

5. TARTIŞMA

Hastane kökenli mantar enfeksiyonları her geçen gün morbidite ve mortalitedeki artışın önemli bir nedeni olmakta ve bu enfeksiyonlar içinde *Candida* türlerine bağlı fungemiler en ön sırada yer almaktadır. Modern tıbbın gelişimi ile hastalara uygulanan tanısal ve tedavi edici girişimsel işlemlerde görülen artış, konak savunma mekanizmasını baskılayan ve bozan tedavilerin kullanıldığı hasta grubunun artması ve geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi yaklaşımlarının yaygın olarak kullanımı fungemi ve buna bağlı mortalitedeki artışa katkıda bulunan en önemli faktörlerdir. Kandidemi yüksek bir morbiditeye eşlik etmekte, hastanede kalış süresini uzatmakta, hastane masraflarını artırmaktadır. Kandidemiye atfedilen mortalite % 30-40 olarak bildirilmektedir.^{17,35,214-218} Kandidemi hastanede yatış süresinin 3,5-30 gün uzamasına, 6.214-92.226 dolar ek maliyete yol açmaktadır.²¹⁹

Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen etkenler içinde *Candida* türleri NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) tarafından en yaygın dördüncü etken olarak bildirilmektedir.²¹⁹⁻²²¹

Kandideminin yaygınlığı ve tür dağılımları çeşitli araştırmalarla belirlenmeye çalışılmaktadır. ABD’de 180 hastanenin dahil olduğu NNIS sisteminde toplam kandidemi oranı 1980 yılında % 5,4, 1990’da ise % 9,9 olarak belirlemiştir.¹⁶ Ulusal Tayvan Üniversitesi Hastanesi ise kandidemi oranının 1981 yılından 2000 yılına kadar tam 36 kat arttığını saptamıştır.²²²

Türkiye’nin de içinde bulunduğu bir sörveyans çalışmasında kandidemi yönünden kümülatif nozokomiyal fungemi insidansı 10.000 olguda 4,3 saptanmıştır.³ Genel olarak ABD’deki hastanelerde kandidemi oranı % 5’in üstünde, Avrupa ülkelerinde ise % 2-3 olarak bulunmuştur.²²³ Bizim çalışmamızda ise 2004 yılında % 14,5, 2005’te % 12, 2006’da % 5 ve 2007 de % 7 oranında saptanmıştır. Dört yıllık süre içerisinde toplam kandidemi oranı ise ortalama % 9,2 olarak saptanmıştır. Bu oran ABD ve Avrupa ülkelerindeki oranlarından yüksek bulunmuştur. Bu yüksek oranın bizim hasta grubumuzun çoğunluğunun kandidemi gelişimi için yüksek risk taşıyan ünitelerde yatan hastalar olmaları, bu ünitelerde rutin antifungal profilaksi uygulanmaması ve üçüncü basamak referans hastanesi olmamıza bağlanmıştır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı en sık (% 99,2) risk faktörüdür. Bunu sırası ile üriner kateter (% 88,3) ve santral venöz kateter (% 64,7) izlemektedir. Santral venöz kateter kullanımı büyük hasta grupları ile yapılmış çalışmalarda da temel risk faktörleri içinde gösterilirken, idrar kateteri risk grupları içerisinde daha alt sıralarda yer almaktadır.^{13,107} Her ne kadar hastalarımızda bu risk faktörlerinin sıklığı yüksek görünse de, çalışmamızda bu sayılan durumlar ile kandidemi gelişimi arasında risk analizi yapılamamıştır. *Candida* kolonizasyonu kandidemde önemli risk faktörlerinden biri olmakla birlikte, çalışmamızda hastalar bu yönden değerlendirilememiştir. Hastanemizde *Candida* kolonizasyonunun önemi ve kandidemideki rolü açık kalmıştır.

Kandidemi insidansının irdelendiği pek çok uluslararası çalışmada yoğun bakımda izlenmenin kandidemi gelişimi açısından temel risk faktörü olduğu belirlenmiştir. ABD’de cerrahi yoğun bakım hastalarında kandidemi her 100 hasta kabulünde 9,8 sıklığında görülmektedir.²²⁴ Farklı çalışmalarda tüm kandidemi tanısı alan hastaların % 30-70’nin yoğun bakımda yatan hastalar olduğu bildirilmektedir.²²⁴⁻²²⁷ Hastanemizde de kandidemi olgularının % 75,8’ini yoğun bakımda yatan hastalar oluşturmaktadır. Bunu ikinci sırada, malignitesi olan hastalarının izlendiği onkoloji servisi izlemiştir. NNIS verilerinde nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının yanık ünitesinde izlenen hastalarda oldukça yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir.²²⁰ Bizde de bu oran % 6,0 olarak belirlenmiş ve sıklık olarak üçüncü sırada saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada kandidemi etkenlerinde belirgin değişiklik saptandığı ve *C. albicans*’ın kandidemilerin çoğundan sorumlu olmakla beraber, albicans dışı *Candida*’lara bağlı enfeksiyonlarda artışlar olduğu rapor edilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Bizim çalışmamızda ise dört yıllık dönem içinde albicans dışı *Candida* oranlarında artış saptanmamıştır. European SENTRY programına göre ABD’deki kandidemilerin % 44’ü, Latin Amerika ülkelerindeki kandidemilerin % 59’u, Avrupa ve Kanada’daki kandidemilerin ise % 47’sinden albicans dışı *Candida*’lar sorumlu tutulmuştur. Bizde kandidemi ataklarında en sık izole edilen *Candida* türü *C.albicans* olup (% 38,6), albicans dışı *Candida*’lara bağlı kandidemi oranı % 61,4 bulunmuştur. Literatürde en sık belirlenen albicans dışı *Candida* türleri *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei*’dir.²²⁸ Avrupa, Kanada ve Latin Amerika’da albicans dışı kandidemi etkenleri arasında ilk sırayı *C. parapsilosis* alırken ABD’de ilk sırayı

C. glabrata oluşturmaktadır. *C. glabrata* Avrupa ve Kanada’da albicans dışı kandidemi etkenleri arasında ikinci sırayı almaktadır. Latin Amerika ülkelerindeki ikinci en sık albicans dışı *Candida* ile oluşan kandidemi etkeni ise *C. tropicalis*’tir.²²⁹ Duran ve ark.²³⁰ beş yıllık retrospektif çalışmada albicans dışı *Candida*’lara bağlı kandidemi oranını (% 64,2) *C. albicans*’a bağlı kandidemi oranından (% 35,8) daha fazla bulmuşlardır. Ayrıca çalışmada en sık kandidemi etkeni olarak *C. parapsilosis* (% 41,5) saptanmıştır.²³⁰ Foongladda ve ark.²³¹’nın yaptıkları çalışmada ise albicans dışı *Candida*’ya bağlı kandidemi oranı % 55,4 olup, ilk sırayı *C. tropicalis* (% 45) almıştır. Araştırmacılar özellikle pediatri hastalarında *C. tropicalis*’e bağlı kandidemi oranını % 59 olarak saptamışlardır.²³¹ Singhi ve ark.²³² sadece pediatri yoğun bakım ünitelerini inceledikleri çalışmada albicans dışı *Candida*’ya bağlı kandidemi oranı % 70,3 ve en sık etken olarak *C. tropicalis* (% 48,4)’i bulmuşlardır. Brezilya¹⁵ ve Taiwan⁹’da yapılan iki farklı çalışmada ise sıralama *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* şeklindedir. Poikonen ve ark.²³³’nın beş yıllık surveyans çalışmasında ise en sık albicans dışı *Candida*’ya bağlı kandidemi etkenleri sırasıyla *C. glabrata* (% 9), *C. krusei* (% 8), *C. parapsilosis* (% 5) ve *C. tropicalis* (% 3) olarak bulunmuştur. Yapılan bir çok çalışma göz önüne alındığında *C. albicans*’tan sonra gelen albicans dışı *Candida*’ya bağlı kandidemi en sık etkenleri olarak: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* öne çıkmaktadır.^{11,225,234-235} Diğer bazı çalışmalarda ise albicans dışı *Candida*’ya bağlı kandidemi etkenlerinde yukardaki üç *Candida* türüne *C. krusei* eklenmiştir.^{131,236-237} Çalışmamızda Türkiye’deki bazı çalışmalar ve Latin Amerika ülkelerine benzer sonuçlar bulunmuştur ve albicans dışı kandidemi etkenleri arasında ilk sırayı *C. parapsilosis* (% 28,3) almıştır. Bunu *C. tropicalis* (% 10,8) ve *C. glabrata* (% 5,0) izlemektedir. Yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi, kandidemi etkenleri coğrafik bölgelere göre değişmekte olup sebebi tam olarak bilinmemektedir.¹²

Çalışmamızda en sık ikinci kandidemi etkeni olan *C. tropicalis* için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda akut lösemi, antineoplastik kemoterapi, ketokonazol profilaksisi ve kateter kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur.²³⁸⁻²⁴⁰ Nötropenin *C. tropicalis*’e bağlı kandidemilerde *C. albicans* ve diğer albicans dışı türlerden daha fazla gözlemlendiği bildirilmektedir ve bu nedenle mortalitesi oldukça yüksek gösterilmektedir.²³⁸ Bizim çalışmamızda da on üç hastanın yedisi malignite nedeni ile izlenmekteydi ve üç tanesinde nötropeni mevcuttu.

Fransa’da 2002’de yapılan bir çalışmada hastaların % 60’ında santral venöz kateter mevcut olup, kandidemilerin birincil kaynağı santral venöz kateterler olarak gösterilmiştir.¹¹ İtalya’daki bir çalışmada ise oran verilmemekle birlikte santral venöz kateterler kaynak olarak birinci sırada yer almaktadır.²⁴¹ Bizim verilerimizde de kandidemi tanısı ile yatan hastaların % 64,7’sinde santral venöz kateter mevcut olup, birincil enfeksiyon kaynağı olarak (% 51,7) santral venöz kateter sorumlu tutulmuştur.

Çeşitli çalışmalarda kandidemiye atfedilmiş mortalite % 60-80 gibi yüksek olarak rapor edilmiştir.¹¹³ Kandidemide yüksek mortalitenin nedenleri hastalığın ağırlığı, komorbiditenin fazlalığı, erken tanı güçlüğü, etkili antifungal ilaçların eksikliği, antifungal ilaçların immünsüprese ilaçlarla olan etkileşimi ve antifungal profilaksi ile ilgili az sayıda veri oluşu olarak düşünülmektedir. Bizim serimizde kandidemili hastalara atfedilen mortalite oranı % 57,7 olarak hesaplanmıştır. Bu oran önceki çalışmalara benzerdir.

Bir çalışmada mortalite için bağımsız risk faktörleri ileri yaş (65 yaş ve üzeri), yoğun bakımda yatış ve malignite olarak belirlenmiştir.²⁴² Nguyen ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ileri yaş, kortikosteroid tedavisi, antibiyotik kullanımı, kateter varlığı ve hemodiyalizin mortalite üzerine etkili risk faktörleri olduğu bildirmiştir.²⁴³ Çalışmamızda kandidemi gelişimi mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Yapılmış çeşitli çalışmalarda *Candida* türleri arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bir çalışmada *Candida*’ya atfedilen mortalitede *C. albicans*’ta % 42 ve albicans dışı *Candida* türleri arasında % 43 olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır. Bu çalışmada *C. parapsilosis*’te mortalite oranı % 43,8, *C. tropicalis*’te % 38,5, *C. glabrata*’da % 46,1 ve diğer türlerde % 45,5 olarak belirlenmiştir.^{228,242} İki ayrı çalışmada ise albicans ve albicans dışı türler için mortalite karşılaştırıldığında albicans dışı türler için artmış oranlar elde edilmiştir.^{123,181} Bizim çalışmamızda *C. albicans* ve albicans dışı türler için mortalite oranları sırasıyla % 22,4 ve % 35,3’tür (p=0,864).

İnvazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde en sık olarak kullanılan antifungal ilaç olan flukonazole ve diğer azollere direnç önemli tedavi sorunları oluşturmaktadır. 1990’ların başından itibaren başta ABD olmak üzere hastalığın sık görüldüğü ülkelerde HIV ile enfekte hastaların tekrarlayan orofaringeal kandidoz tedavisinde flukonazolün

kullanımının artışı ile *Candida* türlerinde azollere azalmış duyarlılık ve direnç gelişimi söz konusu olmuştur.²⁴⁴ Antibakteriyel ajanların kullanımında olduğu gibi antifungal ajanların kullanımında artış da antifungal ilaç direncine ve özellikle de klinik önemi olan flukonazol ve diğer azollere karşı dirence neden olmaktadır.²⁴⁴⁻²⁴⁶ Antifungal ilaçların fazla kullanımı doğal dirençli *Candida* türlerinin seçilmesine yol açtığı gibi daha önce duyarlı olan türlerde genetik mutasyon ve/veya dirençli subpopülasyonun seçilmesine bağlı dirence neden olmaktadır. Optimal tedavinin sağlanması için daha yüksek dozlarda flukonazol kullanılması direnç sorununun daha da artmasına yol açabilir.¹⁸² Azollere intrinsik dirençli veya daha az duyarlı *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi türler ile enfeksiyon sıklığında artış yanında azollere duyarlı olarak kabul edilen *C. albicans* ve *C. tropicalis*'te MİK değerlerinde artış meydana gelmiştir. Geçmişte hastanemizde rutin tiplendirme ve duyarlılık testlerinin yapılmamış olması nedeniyle *Candida* türlerinin insidansındaki değişiklik ve *C. albicans* ve albicans dışı türler arasında dönüşüm ile ilaç duyarlılıklarındaki değişim ile ilgili oranlamalar ve karşılaştırma yapılamamıştır.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada *C. albicans* suşlarında flukonazole direnç % 2,5 olarak belirlenmiştir.²⁴⁷ Yeni yapılan bir çalışmada *C. albicans*'ta flukonazol direnci % 1,2, itrakonazol direnci % 0,9 olarak bulunmuştur.¹⁹⁴ Chen ve arkadaşlarının geniş hasta grubu ile yaptığı bir başka çalışmada dolaşım sisteminden soyutlanan *Candida* türlerinde flukonazol direnci % 0,7 gibi düşük oranda saptanmıştır.²⁴⁸ Bizim çalışmamızda ise flukonazole direnç oranı *C. albicans* için % 2, albicans dışı türler için % 11 olarak belirlenmiştir. Bu farklılıklar her hastanenin kendi verilerini elde etmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bunun dışında tespit ettiğimiz yüksek azol direnci azollerin klinikte uygunsuz kullanımının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

C. glabrata kolaylıkla azol direnci geliştirebilen bir türdür ve yapılan çalışmalarda nozokomiyal enfeksiyonlarda görülme sıklığı artmaktadır.¹⁹⁴ Hastanemizde soyutlanan *C. glabrata* türlerinin hiçbirinde flukonazole direnç saptanmamıştır. Bu durum, flukonazol profilaksisinin hastanemizde kullanılmamasına bağlanmaktadır.

Pek çok çalışmada flukonazol dirençli suşların özellikle de *C. krusei*'nin *in vitro* olarak amfoterisin B' ye dirençli olduğu bildirilmektedir.^{228,246} *C. krusei* ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere hastalarımızın hiçbirinde Amfoterisin B direnci

saptanmamıştır. Öte yandan CLSI yöntemi kullanılarak elde edilen amfoterisin B MİK değerlerinin aralığı dar olduğundan, klinik olarak amfoterisin B'ye dirençli *Candida* izolatlarını belirleme kapasitesi düşük olması nedeniyle amfoterisin B direncinin gerçek prevalansının tam olarak saptamanın güç olduğu bilinmektedir.²⁴⁵⁻²⁴⁶

Tüm *Candida* izolatlarının % 92,2'si flukonazole hassas olarak belirlenmiştir. Bu durum toksisitesinin göreceli olarak azlığı, kullanım kolaylığı, maliyeti ve elde edilebilirliği ile birleştirildiğinde, flukonazolün kandidal enfeksiyonların başlangıç tedavisinde en uygun ilaç olduğuna işaret etmektedir. Bu Kantoyiannis ve arkadaşlarının yaptığı meta-analitik bir çalışma ile de gösterilmiştir.²⁴⁹ Ancak duyarlılık testleri özellikle kritik hastalarda tedavinin uygunluğunun belirlenmesinde ve ilaç dozunun ayarlanmasında önem taşımaktadır. Bazı klinik çalışmalar yüksek doz flukonazolün (≥ 12 mg/kg/gün) duyarlılığı doza bağımlı (OH olarak anılan) *Candida* türlerine karşı, özellikle durumu daha az kritik kanser hastalarında etkili bir seçenek olduğunu desteklemiştir.²⁵⁰ Ek olarak, farmakodinamik çalışmalar da duyarlılığı doza bağımlı *Candida* türlerinin flukonazol ile tedavisinin, doz artışı ile sağlanabileceği görüşünü desteklemiştir.²⁵¹

Bizim çalışma yaptığımız dönemde antifungal duyarlılık testlerinde vorikonazol ve kaspofungin duyarlılığına bakılmadığı için izole edilen suşlarda bu antifungallere duyarlılık hakkında bilgi verilememiştir. Yeni antifungal duyarlılık kitlerinde vorikonazol yer almakta olup, kaspofungin MİK değerlerinin standardize edilememiş olması nedeniyle mevcut değildir.

Antifungal duyarlılık testleri bölgesel duyarlılığın ortaya konması, kandidemi ve diğer invazif enfeksiyonlar gibi uzun süre tedavi edilecek hastaların ampirik başlanmış olan tedavisinin takibinde, tedaviye yanıtızsızlık durumlarında ve tekrarlayan mukozal hastalığı olan bireylerdeki direncin belirlenip alternatif tedavinin seçilmesi için kullanılmaktadır. Özellikle de santral venöz kateter ile ilişkili olmayan persistan veya başlangıçta duyarlı iken tedavi sırasında direnç gelişen kandidemili hastaların ampirik tedavisinin belirlenmesinde kullanımı önem taşımaktadır.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından önerilen *Candida* tedavi rehberinde kandidemi durumunda ilk seçenek ilaçlardan biri kaspofungin olup, son bir yıl içinde klinik uygulamalarda yerini almaya başlamıştır. Öte yandan çalışma sonuçlarımıza göre kandidemilerde flukonazolün tedavideki değerini ortaya

koymaktadır. Flukonazol özellikle n trogeni olmayan ve vital bulguları stabil hasta grubunda düşük maliyeti, yan etkilerinin göreceli azlığı, elde edilmesindeki kolaylık nedeni ile de uygun bir tedavi olma özelliği göstermektedir. Ancak albicans dışı türlerin üremesi, n trogeni durumu, hastanın genel durumunun kritik olması ve flukonazol kullanım öyküsü varlığı, tedavide kaspofungin ve buna alternatif olarak amfoterisin B ve vorikonazolun kullanımı gerekli göstermektedir. Albicans dışı türlerde elde ettiğimiz göreceli azalmış flukonazole duyarlılık sonuçları bu öneriyi desteklemektedir. Bu nedenle hastanemizde, kandidemi gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda bilimsel öneriler doğrultusunda rutin olarak *Candida* tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Ampirik ba lanmış tedavinin takibi, tedaviye yanıtız durumlarında ve tekrarlayan enfeksiyonu olan bireylerdeki direncin antifungal direnç testler kullanılarak belirlenip, alternatif tedavi yaklaşımları seçilmelidir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hastane kökenli mantar enfeksiyonları her geçen gün morbidite ve mortalitedeki artışın önemli bir nedeni olmakta ve bu enfeksiyonlar içinde *Candida* türlerine bağlı fungemiler en ön sırada yer almaktadır. Hastane kökenli kandidemi oranlarımız bir çok gelişmiş merkeze göre yüksek bulunmuştur. Dört yıllık süre içinde Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi verilerine göre Ç.Ü.T.F. Hastane'sinde kandidemi oranı ortalama % 9,2 olarak belirlenmiştir.

Kandidemilerin en sık görüldüğü birim dahili ve cerrahi yoğun bakımlardır ve tüm hastaların % 75,8'ini oluşturmaktadır.

C. albicans en sık (% 38,6) soyutlanan tür olup, albicans dışı türlerin görülme sıklığı % 61,4'tür. Albicans dışı türlerden en sık *C. parapsilosis* (% 28,3), *C. tropicalis* (% 10,8) ve *C. glabrata* (% 5,0) soyutlanmıştır ve bu durum flukonazole hızla direnç geliştirebilme özellikleri ile tedavi sorunlarını da beraberlerinde getirmektedirler.

Kandidemi gelişmesinde en sık görülen risk faktörleri sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (% 99,2), idrar kateteri varlığı (% 88,3) ve santral venöz kateter (% 65) olarak saptanmıştır.

Kandidemi gelişmesinde önemli risk faktörü olan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı hastalarımızın önemli bir kısmında görülmektedir. Bu bulgu hastane enfeksiyonlarının kontrolünün ve akılcı antibiyotik kullanımının önemini açıkça göstermektedir.

Türlere göre duyarlılık değerlendirildiğinde *C.albicans*'ta flukonazol duyarlılığı % 98 iken, albicans dışı türlerde % 89 olarak belirlenmiştir.

Tüm *Candida* izolatlarının % 92,2'si flukonazole hassas olması, toksisitesinin göreceli olarak azlığı, kullanım kolaylığı, maliyeti ve temin edilebilirliği ile birleştirildiğinde, Ç.Ü.T.F Hastanesi için flukonazolün kandidemisi olan hastaların başlangıç tedavisinde en uygun ilaç olduğuna işaret etmektedir.

Kandidemi etkeni *Candida* türlerinin tümü amfoterisin B'ye karşı duyarlı bulunmuştur. Bu açıdan, mortalitesi yüksek olan hastalarda kullanılabilir. Ancak azol duyarlılıklarının da yüksek olması nedeniyle sadece kritik hastalar için ilk tercih olarak seçilmesi uygun görülmektedir.

Kandidemisi olan hastalarda mortalite literatürle uyumlu olarak oldukça yüksek saptanmıştır ve tablonun önemini vurgulayıcı olmuştur (% 57,7).

Hastanemizdeki antifungal direnç özelliklerinin zaman içindeki değişiminin ortaya konulana ve direnç gelişme hızının yüksek olmadığı kesin olarak belirlenene kadar bilimsel öneriler doğrultusunda rutin olarak *Candida* tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Ampirik başlanmış tedavinin takibi, tedaviye yanıtız durumlarında ve tekrarlayan enfeksiyonu olan bireylerdeki direncin antifungal direnç testler kullanılarak belirlenip, alternatif tedavi yaklaşımları seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mehtar S, Wenzel R, Edmond M, Pittet D, Devaster JM, Brewer T, Geddes A, Butzler JP. Importance of infection control. In. A guide to infectious control in the hospital. **1998** B.C. Decker inc. Hamilton London 1-4.
2. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates inpatients and outpatients in the United States increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis*, **1997**; 24:211-15
3. İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal fungal infeksiyonlara yaklaşım. *KLİMİK Derg* **2000**; 13: 28-31.
4. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 177-86.
5. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 1692-6.
6. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara *in vitro* duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **2000**; 14: 71-8.
7. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24: 329-33.
8. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species. *BMC Infect Dis* **2005**; 5: 22.
9. Cheng MF, Yu KW, Tang RB. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2004**; 48: 33-7.
10. Erturan Z. Başlıca hastane infeksiyonu etkeni mantarlar. *Aktüel Tıp Derg* **2002**; 7: 14-8.
11. Richet H, Roux P, Champs CD, Esnault Y, Andreumont A, French candidemia study group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* **2002**; 8: 405-12.)
12. George D, Fortin N. *Candida albicans* versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Critical Care and Trauma* **2008**; 106:523-529.

13. **Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A.** Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* **2002**; 45: 141-5
14. **Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Garnes RP.** National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* **1999**; 27: 887-92
15. **Antenut AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, Azevedo PA, Severo LC.** Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop S Paulo* **2004**; 46: 239-41.
16. **Sandven P.** Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* **2000**; 17: 73-81.
17. **Wey SB, Mori M, Pfaller MA.** Hospital acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*, **1988**; 148: 2642-5.
18. **Dixon DM, Fromtling RA.** Morphology, taxonomy, and classification of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, **1995**: 699-708.
19. **Hoog GS, Bowman B, Graser Y, Haase G.** Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol*, **1998**; 36 (Suppl 1): 52-6.
20. **Mc Ginnis MR, Rinaldi MG.** Selected medically important fungi and some common synonyms and obsolete names. *Clin Infect Dis*, **1995**; 21: 777-8.
21. **Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA.** Fungal classification, structure and replication.. *Medical Microbiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, **2005**; 5: 67.
22. **Tümbay E.** *Candida* ve İnfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 6. izmir: Bilgehan Basımevi. **1986**.
23. **Tümbay E, Seeliger HPR, Anđ Ö,** eds. *Candida* and Candidamycosis. New York: Plenum Press. **1991**.
24. **Tümbay E.** *Candida* türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, ed Ustaçelebi Ş, **1999**.
25. **Warren NG, Haznen KC.** *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. *Manual of Clinical Microbiology*, **1999**; 7: 1184-1199.
26. **Morrison CJ, Hurst SF ve Reis E.** Competitive binding inhibition enzyme-linked immunosorbent assay that uses the secreted aspartyl proteinase of *Candida albicans* as antigenic marker for diagnosis of disseminated candidiasis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **2003**; 10: 835-848.)

27. Martino P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1994**; 13: 797-804.
28. Fukazawa Y, Kagaya K. Molecular bases of adhesion of *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol*, **1997**; 35: 87-99.
29. Levy MY, Polackheck I. Efficacy evaluation of a novel submicron miconazole emulsion in a murine cryptococcosis model. *Pharm Res*, **1995**; 12: 223-230.
30. Agabian N, Odds FC. Pathogenesis of invasive candidiasis. *J Med Vet Mycol*, **1994**; 32 (Suppl 1): 229-237.
31. Cutler JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol*, **1991**; 45: 187-218.
32. Nakagawa Y, Ohno N, Murai T. Suppression by *Candida albicans* β -glukan of cytokine release from activated human monocytes and from T cells in the presence of monocytes. *J Infect Dis*, **2003**; 187: 710-3.
33. Lo HJ, Kohler JR. Nonfilamentous *C.albicans* mutants are avirulent. *Cell*, **1997**; 90:939-49.
34. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections:Lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect* **2002**;8:256-64.
35. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* **1997**;24:1068-78.
36. Odds FC. *Candida* and Candidosis. A review and bibliography. 2nd ed. London: Bailliere-Tindall;1988.
37. Jarwis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*, **1995**;20:1526-1530
38. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, Maraki P, Vrentzos G, Tselentis Y, Tsaparas N and Bodey G. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonisation of humans. *Antimicrob Agents Chemother*, **1993**; 37: 51-53.
39. Petri M G, König J. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med*, **1997**; 23:317-325.
40. Pittet D, Monod M, Suter PM. *Candida* colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, **1994**; 220:751-58.

41. Voss A, Hollis RJ. Investigation of the sequence of colonisation and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol*, **1994**; 32: 975-80.
42. Krause W, Matheis H. Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet*, **1969**; 1: 598-99.
43. Kennedy MJ, Volz PA.. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonisation and dissemination by *Candida albicans*. *Sabournudia*, **1985**; 23: 265-73.
44. Solomkin JS. Pathogenesis and management of *Candida* infection syndromes in non-neutropenic patients. *New Horiz*, **1993**; 202-13.
45. Gianotti L, Alexander JW. Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. *Circ Shock*, **1993**; 40: 250-257.
46. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors of hospital-acquired candidemia: A matched case-control study. *Arch Intern Med*, **1989**; 149:2349-53.
47. Ekenna O, Sherertz RJ, Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia. *Am J Infect Control*, **1993**; 21: 189-95.
48. Fowler SL, Rhoton B. Evidence for person-to-person transmission of *Candida lusitanae* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **1998**; 19: 343-45.
49. D'Antonio D, Violante B. A nosocomial cluster of *Candida inconspicua* infections in patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol*, **1998**; 36: 792-95.
50. Branchini ML, Geiger DC. Molecular typing of *Candida albicans* strains isolated from nosocomial candidemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, **1995**; 37: 483-87.
51. Pertowski CA, Baron RC. Nosocomial outbreak of *Candida albicans* sternal wound infections following cardiac surgery traced to a scrub nurse. *J Infect Dis*, **1995**; 172: 817-22.
52. Reagan DR, Phaller MA, Hollis RS, Wenzel RP. Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1995**; 21:191-194.
53. Phaller MA, Messer SA. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1998**; 31: 189-96.
54. Reagan DR, Phaller MA, Nafziger DA, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol*, **1990**; 28: 2733-38.

55. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*, **2001**; 33: 1959-67.
56. Pittet D, Monod M. Contour-clamped homogenous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med*, **1991**; 91: 256-263S.
57. Maksymiuk AW, Thongprasert S. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med*, **1984**; (suppl 4D): 20-7.
58. Meunier-Carpentier F, Kiehn TE. Fungemia in the immunocompromised host: changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med*, **1981**; 71:363-70.
59. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chronic Dis*, **1966**; 19:667-87.
60. Ener B, Sınırtaş M, ve ark. Nosokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. *İnfeksiyon Derg*, **1998**; 12 (1): 85-88.
61. Storfer SP, Medoff G. Candiduria: retrospective review in hospitalized patients. *Infect Dis Clin Pract*, **1994**; 14:183-6.
62. Harris AD, Castro J. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*: *Clin Infect Dis*, **1999**; 29:926-8.
63. Kaufman CA, Tan JS. *Torulopsis glabrata* renal infection. *Am J Med*, **1974**; 57:217-24.
64. Frye K, Donovan JM. *Torulopsis glabrata* urinary infections: a review. *J Urol*, **1988**; 139:1245-9.
65. Persons DA, Laughlin M. Flukonazole and *Candida krusei* fungemia. *N Engl J Med*, **1991**; 325:1315.
66. Wingard JR, Merz WG. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with flukonazole. *N Engl J Med*, **1991**; 325:1274-7.
67. Baker JG, Nadler HL, Forgacs P, Kurtz SR. *Candida lusitanae*: a new opportunistic pathogen of the urinary tract. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1984**; 2:145-9.
68. Alexander JW, Boyce ST. The process of microbial translocation. *Ann Surg*, **1990**; 212: 496-512.
69. Cole GT, Halawa A. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to bedside. *Clin Infect Dis*, **1996**; 22(Suppl 2): 73-88.

70. **Kennedy MJ, Volz PA.** Ecology of *Candida albicans* gut colonisation: Inhibition of *Candida* adhesion, colonisation, and dissemination from the gastrointestinal tract by bactericidal antagonism. *Infect Immun*, **1985**; 49: 654-63.
71. **Walsh TJ, Merz WG.** Pathologic features in the human alimentary tract associated with the invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol*, **1986**; 85: 498-502.
72. **Martino P, Girmenia C.** *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer*, **1989**; 64: 2030-4.
73. **Calderone R, Diamond R.** Host cell- fungal cell interactions. *J Med Vet Mycol*, **1994**; 32(Suppl 1): 151-168.
74. **Lyman CA, Walsh TJ.** Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. *Infect Immun*, **1994**; 62:1489-1493.
75. **Lehrer RI.** The fungisidal mechanism of human monocytes. I. Evidence for myeloperoxidase-linked and myeloperoxidase-independent candidacidal mechanisms. *J Clin Invest*, **1975**; 55: 338-346.
76. **Lehrer RI.** Measurement of candidacidal activity of specific leucocyte types in mixed cell populations. II. Normal and chronic granulomatous disease eosinophils. *Infect Immun*, **1971**; 3: 800-802.
77. **Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS.** Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun*, **1996**; 64: 1379-1384.
78. **Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS.** Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1994**; 38: 1460-1465.
79. **Taschdjian CL, Toni EF.** Immunofluorescence studies of *Candida* in human reticuloendothelial phagocytes: Implications for immunogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis. *Am J Clin Pathol*, **1971**; 56:50-58.
80. **Gülay Z, Imir T.** Anti-candidal activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes *in vitro*. *Immunobiology*, **1996**; 195: 220-230.
81. **Kirkpatrick CH.** Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol*, **1994**; 31:S14-S17.
82. **Schmid J, Odds FC.** Genetic similarity and maintenance of *Candida albicans* strains from a group of AIDS patients, demonstrated by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol*, **1992**; 30: 935-941.
83. **Powderly WG.** Fungal infections in patients infected with HIV. *Mo. Med*, **1990**; 87: 348-350.

84. Damer JE, Garner RE. Immunomodulation in response to *Candida*. *Immunol Ser*, **1989**; 47: 293-317.
85. Solomkin JS, Mills DM. Phagocytosis of *Candida albicans* by human leukocytes: Opsonic requirements. *J Infect Dis*, **1978**; 137: 30-37.
86. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*, **1996**; 9: 34-46.
87. Lefkowitz SS, Gelderman MP. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophages exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis*, **1995**; 173: 1202-7.
88. Louie A, Baltch AL, Smith RP. Tumor necrosis factor alpha has a protective role in a murine model of a systemic candidiasis. *Infect Immun*, **1994**; 62: 2761-72.
89. Damas P, Ledoux D. Cytokine serum level during severe sepsis in humans. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*, **1992**; 142:137-44.
90. Groll AH, Piscitelli SC. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol*, **1998**; 44: 343-500.
91. Sheehan DJ, Hitchcock CA. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*, **1999**; 12: 40-79.
92. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implication for therapy and new approaches. *Drugs*, **1997**; 54: 657-78.
93. Medoff G., Vanden bossche H ed all.The mechanism of action of amfotericin B,p161-164., international Syposium on aspergillus and aspergillosis, **1988**:161-164.
94. Sokol-Anderson ML., Brajtborg J and Medorf. G. Amfotericin B-induced oxidative damage and killing of candida albicans. *J.Infect. Dis*, **1986**;154:76-83.
95. WhiteT, Murray PR,Baron EJ,Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH .Mechanisms of resistance to antifungal agents, *Manual of clinical microbiology*, **2009**; 9: 1869-1879.
96. White TC, Harry JB and Oliver BG. Antifungal drug resistance: pumps and permutations, *Human fungal pathogens*, **2004** ;12:319-338.
97. Young LY, Hull CM and Heitman J. Distrupction of ergosterol biosynthesis confers resistance to amfoterisin B in Candida lusitaniae. *Antimicrob AgentsChemother*, **2003**; 47: 2717-2724.

98. **Kaur R, Castanon I and Cormack BP.** Functional genomic analysis of flucanazole susceptibility in the pathogenic yeast *Candida glabrata*: roles of calcium signaling and mitochondria. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**;48:1600-1613.
99. **MacPherson S, Akache B, Weber S, De Deken X, Raymond M and Turcotte B.** *Candida albicans* zinc cluster protein Upc2p confers resistance to antifungal drugs and is an activator of ergosterol biosynthetic genes. *Antimicrob Agents Chemother*, **2005**; 49:1745-1752.
100. **Marichal P, Koymans L, Wilsemsens S, Bellens D, Verhaselt P, Luyten W, Borgers M, Ramaekers FCS, Odds EC and. Vanden Bossche H.** Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 α -demethylase to azole resistans in *Candida albicans*. *Microbiology*, **1999**;10:2701-2713.
101. **Noel T, Franncois F, Paumard P, Chastin C, Brethes D and Villard J.** Flucytosine- fluconazole cross-resistance in the purin-cytosine permease-deficient *Candida lusitaniae* clinical isolates: indirect evidence of a flucanazole uptake transporter. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**;47:1275-1284
102. **Pujol C, Pfaller MA and Soil DR.** Flucytosine resitance is restricted to a single genetic clade of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**; 48:262-266.
103. **Schuetzter-muehlbauer M, Willinger B. Krapf G, Enzinger S, E. Presteri V, Kuchler K** The *Candida albicans* *cdr2p* ATP-binding cassette transporter confers resistance to caspofungin *Mol.microbiol.* **2003**;48:225-235.
104. **Richardson MD, Warnock Dw.** Deep Candidosis. In: *Fungal Infection, Diagnosis and management*. 2nd Ed. Blackwell Science.**1997**:131.
105. **Bodey GP, Anaissie EJ.** Chronic systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1989**; 8: 855-7.
106. **Semelka RC, Shoenut JP.** Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, **1992**; 2: 341-345.
107. **Abi-Said D, Anaissie E.** The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis*, **1997**; 24: 1122-28.
108. **Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC.** Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, **1996**; 95: 19-28.
109. **Richet HM, Andremont A.** Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis*, **1991**; 13: 211-15.

110. MacDonald L, Baker C. risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis*, **1998**; 26: 642-45.
111. Saiman L, Ludington E. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*, **2000**; 19: 319-24.
112. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2002**; 21: 209-11.
113. Karabinis A, Hill C. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case control study. *J Clin Microbiol*, **1988**; 26: 429-32.
114. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, Hostetter M. *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, **1991**; 8: 177-84.
115. Willey JM, Smith N. Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during induction chemotherapy: a multivariate analysis of risk factors. *J Clin Oncol*, **1990**; 8: 280-86.
116. Bross J, Talbot GH. Risk factors for candidemia a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med*, **1989**; 87: 614-20.
117. Pelz RK, Hendrix CV. Double-blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, **2001**; 233:542-48.
118. Weese-Mayer DE, Fondriest DW. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, **1987**; 6: 190-96.
119. Goodrich JM, Reed EC, Mori M. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Clin Infect Dis*, **1991**; 164: 731-40.
120. Botas CM, Kurlat I. Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics*, **1995**; 95: 883-87.
121. Klein JJ, Watanakunakorn C. Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med*, **1975**; 67: 51-8.
122. Harvey RL, Myers JP. Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. *Arch Intern Med*, **1987**; 147: 2117-20.
123. Fraser VJ, Jones M. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*, **1992**; 15: 414-21.

124. **Vincent JL, Anaissie E.** Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*, **1998**; 24: 206-216.
125. **Rex JH, Sobel JD.** Prophylactic antifungal therapy in the intensive unit. *Clin Infect Dis*, **2001**; 32: 1191-1200.
126. **Rex JH, Sobel JD.** Preventing intra-abdominal candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med*, **1999**; 27: 1033-34.
127. **DeWaele JJ, Vogelaers D.** Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis*, **2003**; 37: 208-13.
128. **Velasco E, Byington R.** Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspect. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 542-49.
129. **Stratton CW IV, Greene JN.** Role of the microbiology laboratory in hospital epidemiology and infection control. In: Mayhall CG, ed. Hospital Epidemiology and Infection Control, second edition, **1999**; chapter 94.
130. **Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL.** A nationale point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*, **2002**; 140: 432-38.
131. **Diekema DJ, Messer SA, Bueggemann AB, Coffman LS, Doern GV and Herwaldt LA.** Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol*, **2002**; 40: 1298-1302.
132. **Meunier F, Aoun M.** Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, **1992**; 14: 120-5.
133. **Voss A, le Noble JLML, Verduyn Lunel FM.** Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* **1997**; 25; 8-11.
134. **Pittet D.** Links between fungal colonisation and infection In: Vincent JL, ed. The Management of Fungal Infection. The Liposome Company Ltd. **1999**: 33-42
135. **Leon C, Ruiz-Santana S.** A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* **2006**; 34: 730-37.
136. **Pappu-Katikaneni LD, Rao KP.** Gastrointestinal colonization with yeast species and *Candida* septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses*, **1990**; 33: 20-23.

137. Garbino J, Lew PD, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in SDD-treated patients. *Intensive Care Med*, **2002**; 28: 1708-17.
138. Edwards JEJ, Bodey GP. Internationale conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis*, **1997**; 25: 43-59.
139. Solomkin JS, Flohr AB. Indications for the therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg*, **1982**; 117: 1272-73.
140. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonisation in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**; 19:663-70.
141. Walsh TJ, Pizzo PA. In Bodey GP, ed. *Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment*, 2nd ed. New York: Raven Press; **1993**: 109-58.
142. Stevens D A. Dignosis of fungal infections: current status. *J.Antimicrob Chemother*, **2002**; 49(1):11.
143. Verweij PE, Meis J.F. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, **2000**; 2:80.
144. Body BA, Pfaller MA. Comparison of the lysis cetrifugation and radiometric blood culture systems frecovery of yeasts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1988**; 7: 417-20.
145. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*, **1992**; 120: 65-72.
146. Hopfer RL, Orengo A. Radiometric detection of yeast in blood culteres of cancer patients. *J Clin Microbiol*, **1980**; 12: 329-31.
147. Maertens J,Deeren D,Dierickx D. Theunissen.Preemtif antifungal tedavi. Current Opinion in Infectious Diseases **2007**;2(1).
148. Yeo SF; Wong B. Current status of nonculture methods fort he diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* **2002**; 15: 464-485.
149. Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections *current Drug Targets* **2006**; 7:513-522.
150. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transplant Infect Dis* **2006**; 8: 128-139.

151. **McLintock LA, Jones BL.** Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in hemato-oncology patients. *Br J Haematol* **2004**; 126: 289-297.
152. **Kondori N, Edebo I, Mattsby-Baltzer I.** *Candida albicans* cell wall antigens for serological diagnosis of candidemia. *Med Mycol* **2003**; 41: 21-30.
153. **Rimek D, Redetzke K, Singh J, Heinrich K, Kappe R.** Performance of the *Candida* mannan antigen detection in patients with fungemia. *Mycoses* **2004**; 47: 23-26.
154. **Lehtonen L, Anttila VJ.** Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol*, **1996**; 34: 2175-9.
155. **Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB.** Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy. A systematic review. *Ann Intern Med* **2004**; 140:189-202.
156. **Ostrosky-Zeichner L, Alexander B, Kett D.** Multi-center clinical evaluation of the (1 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:654-659.
157. **Upton A, Leisenring W, Marr K.** (1 3) beta-D-Glucan assay in the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:1054-1056.
158. **Segal E.** *Candida*, still number one-what do we know and where are we going from there? *Mycoses* **2005**; 48 (11);3.
159. **Ellepola ANB, Morrison CJ.** Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *The J. Microbiol* **43;2005**:65.
160. **Buchheidt D, Hummel M.** Aspergillus polymerase chain reaction (PCR) diagnosis. *Med Mycol* **2005**; 43 (Suppl):S139-S145.
161. **Peter GP, Carol AK, David A, Daniel KB, Thierry FC, John EE, Scott GF.** Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis. *CID* **2009**;4.
162. **Sabatelli F, Patel R, Mann PA.** In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:2009-2015.
163. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard M27-A2. 2nd edn. Wayne, PA: CLSI; **2002**.
164. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Reference Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Approved guideline M44-A. Wayne, PA: CLSI; **2004**

165. **Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ.** Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* **2006**; 19:435-447.
166. **Banerjee SN, Emori TG.** Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. *Am J Med*, **1991**;91(suppl 3B):86-95.
167. **Blinkhorn RJ, Adelstein D.** Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol*, **1989**; 27: 236-240.
168. **Bodey GP.** Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis*, **1992**; 14 (Suppl 1): 161-169.
169. **Buesching WJ, Kurek K.** Evaluation of the modified API 20C system for identification of clinically important yeasts. *J Clin Microbiol*, **1979**; 9: 565-569.
170. **Davey KG, Chant PM.** Evaluation of the auxacolor system, a new method of clinical yeast identification. *J Clin Pathol*, **1995**; 48: 807-809.
171. **El-Zaatari M, Pasarell L, McGinnis MR, Buckner J, Land GA and Salkin IF.** Evaluation of the updated Vitek yeast identification data base. *J Clin Microbiol*, **1990**; 28: 1938-1941.
172. **Fenn JP, Segal H.** Comparison of updated Vitek yeast biochemical card and API 20C yeast identification systems. *J Clin Microbiol*, **1994**; 32: 1184-1187.
173. **Fricker-Hidalgo H, Vandapel O.** Comparison of the new API *Candida* system to the ID 32C system for identification of clinically important yeast species. *J Clin Microbiol*, **1996**; 34: 1846-1848.
174. **Land GA, Harrison BA, et al.** Evaluation of the new API 20C strip for yeast identification against a conventional method. *J Clin Microbiol*, **1979**; 10: 357-364.
175. **Lin CCS, Fang DYC.** Conventional and rapid methods for yeast identification. *Crit Rev Microbiol*, **1987**; 14: 273-288.
176. **Salkin IF, Land GA.** Evaluation of YeastIdent and Uni-Yeast-Tek yeast identification systems. *J Clin Microbiol*, **1987**; 25: 624-627.
177. **Stein DK, Sugar AM.** Fungal infections in the immunocompromised host. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1989**; 12: 221-228.
178. **St-Germain G, Beauchesne D.** Evaluation of the microScan rapid yeast identification panel. *J Clin Microbiol*, **1991**; 29: 2296-2299.

179. **Ramani R, Gromadzky S.** Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*, **1998**; 36: 3396-3398.
180. **Wade JC, Schimpff SC.** Epidemiology and prevention of *Candida* infections. In: Bodey GP and Fainstein V (ed.), *Candidiasis*. Raven Press, New York **1985**; 111-133.
181. **Nguyen MH, Peacock EJ.** The changing face of candidemia: emergence of non- *Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med*, **1996**; 100: 617-623.
182. **Pfaller MA, Jones RN.** Nationale surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **1998**; 30: 1-8.
183. **Shin JH, Nolte FS.** Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. *J Clin Microbiol*, **1997**; 35: 1454-1459.
184. **Warren NG, Hazen KC.** *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. In Muray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, and Tenover RH (ed.), *Manual of clinical microbiology*, 6th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC **1995**; 723-737.
185. **Buchaille L, Freydiere AM, Guinet R and Gille Y.** Evaluation of six commercial systems for the identification of medically important yeasts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1998**; 17: 479-488.
186. **Espinel-Ingroff A, Stockman L, Roberts G, Pincus D, Pollack J.** Comparison of RapID Yeast Plus system with API 20C system for identification of common, new, and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol*, **1998**; 36: 883-886.
187. **Heelan JS, Sotomayor E, Coon K, D'Arezzo JB.** Comparison of the Rapid Yeast Plus panel with the API 20C yeast system for identification of clinically significant isolates of *Candida* species. *J Clin Microbiol*, **1998**; 36: 1443-1445.
188. **Johnson EM, Davey KG, Szekely A and David W.** Itraconazole susceptibilities of fluconazole susceptible and resistant isolates of five *Candida* species. *J Antimicrobiol Chemother*, **1995**; 36: 787-793.
189. **Kreger-Van Rij NJW** (ed.). *The yeasts*, 3rd ed. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, The Netherlands **1984**.
190. **Law D, Moore CB, Wardlea LA, Gangulia LA, Keaneya MG and Denninga DW.** High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. *J Antimicrobiol Chemother*, **1994**; 34: 659-668.
191. **Philpot CM.** The differentiation of *Trichophyton mentagrophytes* from *T. rubrum* by a simple urease test. *Sabouraudia*, **1967**; 5:189—193.

192. Price MF, LaRocco MT and Gentry LO. Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. *Antimicrobiol Agents Chemother*, **1994**; 38: 1422-1424.
193. Willemsen JR. Importance of *Candida* species other than *C.albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*, **1995**; 20: 115-125.
194. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W and Ciblak MA. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*, Apr **2004**; 1519-1527.
195. Morace G, Amato G, Bistoni F, Fadda G. Multicenter comparative valuation of six commercial systems and the national committee for clinical laboratory standards M27-A broth microdilution method for fluconazole susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol*, **2002**;40:2953-8.
196. Cuenca-Esterella M., C.B. Moore, F. Barchiesi, J.Bille, E. Chryssanthou, et al ve AFST Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.. Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility testing method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (AFST-EUCAST). *Clin. Microbiol. Infect.* **2003**;9:467-474.
197. Espinel-Ingroff A., F.Barchiesi, M.Cuenca-Esterella, M.A. Pfaller. International and multicenter comparison of EUCAST 7.1 and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole. *J.Clin. Microbiol.* **2005**;43:3884-3889.
198. Espinel-Ingroff A., F.Barchiesi, M.Cuenca-Esterella, M.A. Pfaller. Comparison of visual 24-hour and spectrophotometric 48-hour MICs to CLSI microdilution MICs of fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole for *Candida* spp: a collaborative study. *J.Clin. Microbiol.* **2005**;43:4535-4540.
199. Wangner A, Mills K, Nelson PW and Rex JH. Comparison of E test and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution method for and fungal susceptibility testing: enhanced ability to detect Amphotericin B resistant *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* **1995**;39:2520-2522.
200. Davey K, Holmes AD, Johnson EM. Comparative evaluation of FUNGITEST and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* spp and *Cryptococcus neoformans*. *J.Clin. Microbiol.* **1998**;36:926-930.
201. Espinel-Ingroff A., M. Pfaller, Erwin ME and Jones RN. In Vitro Susceptibility test methods; yeasts and filamentous fungi. *Manual of clinical microbiology*, **2003**;9(2).

202. **Espinel-Ingroff A., M. Pfaller, S.A. Messer.** Multicenter comparison of the sensititre Yeast one calorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A2 reference method for testing new antifungal agents against clinical isolates of candida spp. *J.Clin. Microbiol.* **2004**;42:718-721.
203. **Pfaller M., S. Arikan, M. Lozano-Chiu.** Clinical evaluation of the ASTY colorimetric microdilution panel for fungal susceptibility testing. *J.Clin. Microbiol.* **1998**;36:2609-2612.
204. **M. Pfaller, Espinel-Ingroff A. Ve R.N. Jones.** Clinical evaluation of the sensititre Yeast one calorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole and rovuconazole. *J.Clin. Microbiol.* **2004**;42:4577-4580.
205. **Pfaller J.B., S.A. Messer, R.J. Hollis, D.J. Diekema, ve M.A. Pfaller.** Invitro susceptibility testing of aspergillus spp.: comparison of E test and reference microdilution methods for determining voriconazole and itraconazole MICs. *J.Clin. Microbiol.* **2003**;41:1126-1129.
206. **Pappas PG, Kaufmann CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF and Edwards JE.** Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: update by the Infectious Diseases of America, **2009**;48:503-535
207. **Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Dismukes WE, Walsh TJ.** Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, **2004**;38:161-189.
208. **Rex JH, Bennett JE, Sugar AM.** Intravascular catheter exchanges and the duration of candidemia. *Clin. Infect. Dis*, **1995**;21:994-996.
209. **Perl TM, Wenzel RP.** Surveillance, reporting, and the use of computers. Prevention and Control of Nosocomial Infections. Second edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, **1993**, p.139-176.
210. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*, **1988**;16:128-40.
211. **Arnaldo LC, Nucci M, ed.** Epidemiology Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. Journal of clinical mikrobiology, **2006**; 44:2816-2823.
212. **Marcio N, Arnaldo LC.** Candidemia due to Candida tropicalis: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. Diagnostic Microbiology and Infections Dis **2007**;58:77-82.
213. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen processing. *In: Manual of Clinical Microbiology 7.th edition (ed.) Murray PR.* ASM Press Washington DC **1999**; chap.5: 64-104.

214. **Edmond MB,Wallace SE,McClish MK,Pfaller MA,Jones RN,Wenzel RP.** Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals:A Tree-Year Analysis..*Clin Infect Dis* **1999**;29:239-44.
215. **Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP.** Hospital-acquired candidemia.*Arch Intern Med* **1988**;148:2643-5.
216. **Rentz AM, Halpern MT, Bowden R.**The impact of candidemia on length of hospital stay,outcome,and overall cost of illness..*Clin Infect Dis* **1998**;27:781-8.
217. **Basetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Pallavicini FB and Viscoli C.** Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* **2006**;6:21.
218. **Sobel JD, Vazquez J.** Candidiasis in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* **2003**;24:99-112.
219. **Pfaller MA, Diekema DJ.** Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, **2007**; 20: 133-162.)
220. **Beck-Saque C,Jarvis WR.** Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System..*J Infect Dis* **1993**;167:1247-51.
221. **Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee.** Epidemiology of Candidemia in a Tertiary care centre of Nort India: 5-year study. *Clin Infect Dis* **2007**;35:256-259.
222. **Chen TC, Chen YH, Tsai JJ, Peng CF, Lu PL, Chang K.** Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* **2005**; 38: 200-10.
223. **Mizushima Y, Li H, Yoshida I, Oosaki R, Kobayashi M.** Changes in clinical featres of fungemia in a Japanese university hospital over a 12-year period. *Intern Med* **1996**; 35: 707-11.
224. **Kibber CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR.** Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales..*J Hosp Infect* **2003**;54:18-24.
225. **Luzzati R,Amalfitano G,Lazzarini L,Soldani F.** Nosocomial candidemia in nonneutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**;19:602-7.
226. **McMullan R,McClurg R,Xu J,Moore JE.** Trends in the epidemiology of Candida bloodstream infections in Northern Ireland between January 1984 and December 2000..*J Infect* **2002**;45:25-8.
227. **Garbino J,Kolarova L,Rohner P,Lew D.** Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*.**2002**;81:425-33.

228. **Kremery S, Barnes AJ.** Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* **2002**; 50: 243-60.
229. **Pfaller MA, Jones RN, Doern GV.** International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1999**; 35: 19-25.
230. **Duran MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R.** Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five year period (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2003**; 21: 488-92.
231. **Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanpraper N.** *Candida* species, genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999-2002. *J Med Assoc Thai* **2004**; 87: 92-9.
232. **Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A.** Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* **2004**; 5: 369-74.
233. **Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, Ruutu P.** Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerging Infect Dis* **2003**; 9: 985-90.
234. **Kao As, Brandt ME, Pruitt WR.** The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* **1999**; 29: 1164-70.
235. **Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A.** European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* **2002**; 51: 297-304.
236. **Marchetti O, Bille J, Fluckiger U.** Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* **2004**; 38: 311-20.
237. **Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP.** National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*. Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1998**; 31: 327-32.
238. **Kremery S, Dubrava M, Kremery V, Jr.** Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Int J Antimicrob Agents* **1999**; 11: 289-91.
239. **Wingart JR.** Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* **1995**; 29: 301-4.
240. **Marcio N, Arnaldo LC.** Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infections Dis* **2007**; 58: 77-82.

241. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S. Nosocomial candidemia in nonneutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**;19:602-7.
242. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine*, **2002**; 81:425-33.
243. Nguyen MH, Peacock JE. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med*, **1995**; 155: 2429-35.
244. Sanghard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*, **2002**; 2: 73-85.
245. Collin B, Clancy CJ. Antifungal resistance in non-albicans *Candida* species. *Drug Resist Updat*, **1999**; 2: 9-14.
246. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*, **2002**; 359: 1135-1144.
247. Orhon H, Özbakkaloğlu B ve ark. Enfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **1998**;28:103-106.
248. Chen YC, Chang SC, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother*, **2003**; 52: 71-77.
249. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: A meta-analysis. *Mycoses*, **2001**; 44: 125-1354.
250. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, **2000**; 30: 662-78.
251. Rex JH, Phaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol*, **2001**; 44: 11: 643-658.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esin Aysan Akçam

Doğum tarihi ve yeri : Adana–1976

Medeni Durumu : Evli

Adres : Sümer mh. No: 43 Er sitesi C blok K:8/15

Telefon : 0322 2278876

Faks :

E.mail : esinakcam@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Doğankent Sağlık Ocağı/Adana

Dernek Üyelikleri : EKMUD, Viral Hepatit Derneği

Yabancı Dil : İngilizce