



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİŞEN  
KANDİDEMİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba ÖZKAN  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK**

**MART – 2016**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİŞEN  
KANDİDEMİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba ÖZKAN  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

### GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİŞEN KANDİDEMİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba ÖZKAN

22.03.2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....  
Prof.Dr. Levent ELBEYLİ  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....  
Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç. Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK  
Tez Danışmanı

#### TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK .....
2. Prof. Dr. Hasan UÇMAK .....
3. Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU .....
4. Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN .....
5. ....

## I. ÖNSÖZ

Başta Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İlkey KARAOĞLAN olmak üzere mesleki eğitim ve hayata dair pek çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU, Doç. Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK 'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımını ve desteğini her zaman gördüğüm başta tez danışmanım Doç. Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK 'a olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma ve uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tez çalışması sırasında desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Ömer Lütfi ÖZKAN 'a, biricik kızım Hatice Beyza ÖZKAN 'a gösterdikleri sabır ve anlayış için çok teşekkür ederim.

Dr. Tuğba ÖZKAN

Gaziantep, 2016

**II. İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No:</b>
ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ .....	VI
ŞEKİL LİSTESİ .....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Mantarların Genel Özellikleri .....	3
2.2. İnvazif Fungal Enfeksiyonlar .....	4
2.2.1. Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji .....	4
2.2.2. İnvazif Kandidiyazis .....	5
2.3. İnvazif Fungal Enfeksiyonların Tanısı .....	7
2.4. İnvazif Fungal Enfeksiyonların Tedavisi .....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	10
3.1. Tanımlar ve Veriler .....	10
3.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme .....	11
3.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	12
4. BULGULAR .....	13
5. TARTIŞMA .....	23
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	30
7. KAYNAKLAR .....	32
8. EKLER .....	42

### III. ÖZET

#### GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİŞEN KANDİDEMİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Tuğba ÖZKAN**

**Uzmanlık Tezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Vuslat KEÇİK BOŞNAK**

**Mart 2016, 42 Sayfa**

Kandidemi, tanı ve tedavisi zor olan, yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir klinik durumdur. Kan kültüründe üreyen kandida türünün belirlenmesi, tedavide kullanılacak olan antifungal ajanın belirlenmesinde önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde kandidemi sıklığının, etken kandida türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi, kandidemi gelişiminde etkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 1 Ekim 2014-30 Eylül 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'lerinde takip edilen ve kandidemi tanısı alan 97 hasta ile kandidemi tanısı olmayan 100 hasta dahil edildi.

Bir yıllık çalışma süresinde kandidemi insidansı onbinde 27.3 (%0.27) olarak saptandı. En sık kandida izolasyonu İç Hastalıkları YBÜ'de (%62.9) saptandı. En sık *C.albicans* 47 (%48.5) izole edilirken, *non-albicans* türler içinde en çok *C.tropicalis* 13 (%13.4), ikinci sıklıkta *C.glabrata* 10 (%10.3) ve *C. parapsilosis* 10 (%10.3) görüldü. Kandidemi gelişiminde, altta yatan hastalıklardan hematolojik malignite bulunması, son üç ayda antifungal kullanımı, steroid/immünsupresif kullanımı, dren bulunması ve parenteral beslenme gibi risk faktörleri çok-değişkenli logistik regresyon analizinde tekrar değerlendirildi ve dren varlığının kandidemi riskini 14.13 kat, parenteral beslenmenin 6.62 kat ve son üç ayda antifungal kullanımının 7.37 kat arttırdığı saptandı. *C.albicans*'ta flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 6,4 iken flukonazol ve vorikonazol direnci % 93,6 olarak belirlendi ve Amfoterisin B ve kaspofungin direnci saptanmadı. Kandidemi grubunda 97 hastadan 74'ü (%76,3) izlem sırasında kaybedildi.

Sonuç olarak çalışmamızda, kandidemi türleri arasında en sık *C. albicans* izole edilmiştir. Azol direncinin oldukça yüksek oranda görülmesinin hastanemizde azol grubu antifungallerin sık kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu durum, erken antifungal tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi bilindiğinden, her hastanenin kendi hasta özelliklerine, risk faktörlerine ve surveyans sonuçlarına göre tedavinin yönlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal duyarlılık, Kandidemi, Risk faktörleri.

## IV. ABSTRACT

### THE EVALUATION OF CANDIDEMIA DEVELOPING IN THE INTENSIVE CARE UNITS AT GAZIANTEP UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Dr. Tuğba ÖZKAN

Expertise Thesis, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Vuslat KEÇİK BOŞNAK

March 2016, 42 Pages

Candidemia whose diagnosis and treatment is difficult is a clinical situation with high morbidity and mortality. The identification of the species of *Candidemia* breeding in blood culture is critically important in determining the antifungal agent which is going to be used in the treatment. This study aims to research the candidemia frequency, the distribution of the Candidemia species and the determination of antifungal sensitivity and the powerful risk factors in the development of candidemia in our hospital's emergency units.

97 patients who were diagnosed candidemia and 100 patients who were not diagnosed candidemia were involved in this study and were followed from 1 October 2014 to 30 September 2015 at Gaziantep University Medical School.

During the one-year study the candidemia incidence was detected as 27.3 (0.27 %) in ten thousand. The most frequent candida isolation was detected in Internal Diseases Emergency Unit (62.9%). While *C.albicans* 48.5 % (47) was the most isolated, *C.tropicalis* 13.4% (13) was the most seen among *non-albicans* species, in second place were *.glabrata* 10.3% (10) and *C. Parapsilosis* 10.3% (10). In the development of candidemia, the risk factors such as finding hematologic malignancy which is one of the underlying diseases, use of antifungal in the last three months, use of steroid immunosuppression, use of drainage and parenteral nourishment were reevaluated by multivariate logistic regression analysis. It was found that the existence of drainage increased the risk of candidemia 14.13 times, parenteral nourishment 6.62 times and use of antifungal in the last three months increased the risk 7.37 times more.

In *C.albicans* the sensitivity of fluconazole and voriconazole was identified as 6,4% while the resistance of fluconazole and voriconazole was identified as 93,6%. The resistance of amphotericin and caspofungine was not detected. In the candidemia group during the monitoring 74(76,3%) patients were lost out of 97.

As a result, in our study among the candidemia species *C. Albicans* was the most frequently isolated one. It is considered that the high rate of azole resistance cases in our hospital can be related to the frequent use of azole group of antifungals. This situation shows the necessity of directing the treatment according to each hospitals' own patient characteristics, risk factors and surveillance results as the positive effect of early antifungal treatment on mortality and morbidity is known.

**Key words:** Antifungal sensitivity, Candidemia, Risk factors.

**V. KISALTMALAR**

<b>ALT</b>	: Alanin Transaminaz
<b>Amb-d</b>	: Amfoterisin B deoksikolat
<b>APACHE II</b>	: Acute Physiologic and Chronic Health Care Evaluation
<b>AST</b>	: Aspartat Transaminaz
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EMB</b>	: Eozin- Metilen-Blue
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
<b>GKS</b>	: Glaskow Koma Skoru
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İFE</b>	: İnvaziv Fungal Enfeksiyon
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>L-AmB</b>	: Lipozomal Amfoterisin B
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MIC</b>	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
<b>NG</b>	: Nazogastrik sonda
<b>PVK</b>	: Periferik Venöz Kateter
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>SVK</b>	: Santral Venöz Kateter
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler olay
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nütrisyon
<b>ÜK</b>	: Üriner kateter
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi
<b>YRBT</b>	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> CLSI 2013 Verilerine Göre Kandida Türleri İçin Antifungal MIC Aralıkları.....	12
<b>Tablo 2.</b> Kandidemi Gelişen Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....	14
<b>Tablo 3.</b> Kandidemi Olgularının Yoğun Bakım Ünitelerine Göre Dağılımı.....	15
<b>Tablo 4.</b> İzole Edilen Kandida Türleri .....	15
<b>Tablo 5.</b> Antibiyotik Kullanımı Açısından Kandidemi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması .....	17
<b>Tablo 6.</b> Kandidemi ve Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Olarak Karşılaştırılması .....	18
<b>Tablo 7.</b> İzole Edilen Tüm Kandida Türlerinin Antifungal Duyarlılık Oranları...	19
<b>Tablo 8.</b> <i>C.albicans</i> Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları.....	19
<b>Tablo 9.</b> Non albikan Suşların Antifungal Duyarlılık Oranları.....	19
<b>Tablo 10.</b> <i>C.glabrata</i> Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları.....	20
<b>Tablo 11.</b> <i>C.parapsilosis</i> Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları.....	20
<b>Tablo 12.</b> <i>C.tropicalis</i> Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları.....	21
<b>Tablo 13.</b> . Kandidemili Olgularda Risk Faktörlerinin Mortalite Üzerine Etkisi...	22

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Kaplan Meier Yöntemi ile Yaşam Olasılıkları Grafiği ..... 21



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yakın zamana kadar kanser ve transplantasyon alıcılarında gelişen enfeksiyonların etkeni olarak bilinen mantarlar bugün cerrahi ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hastalarda giderek artan oranlarda saptanmaları nedeniyle önem kazanmaktadır (1). YBÜ'lerde ortaya çıkan fungal enfeksiyonlardan hastaların endojen florası ve yapılan invazif işlemler sorumlu tutulmaktadır (2). Normalde insan gastrointestinal sistem, deri ve genitoüriner sistem flora üyesi olan kandida türleri, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, tekrarlayan abdominal cerrahi işlemler ve altta yatan ciddi hastalık varlığında mukozaya yapışarak çoğalır. Sonrasında mantar artışı ile kolonizasyon ve bunu izleyen dönemde de enfeksiyon gelişir (3).

*Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* invazif mikoza en sık sebep olan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan etkenlerdir. İnvazif kandidiyazis oranları invazif aspergilloza göre 7-15 kat daha fazladır. YBÜ'de invazif fungal enfeksiyonların (İFE) %70-90'ından *Candida spp.* sorumluyken, %10-20'sinden *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* ve *Rhizopus spp.* sorumlu olarak tutulmaktadır (1).

İFE'lar, immünyetmezlikli, uzun süreli hastanede yatan, transplantasyon yapılan, kemoterapötik alan hasta sayısının giderek artması nedeniyle özellikle son 20 yılda artan oranda görülmektedir. Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli hastalarında İFE, toksik etkisi daha az ilaçlar geliştirilmesine ve antifungal profilaksi almalarına rağmen önlenememekte ve mortalite ile sonuçlanmaktadır (4).

YBÜ'de uzun süreli yatışa bağlı olarak invazif işlemlerin artışı, tekrarlayan cerrahi girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, transplantasyon hastaları ve immunsupresyon tedavisi, hematoloji ve solid organ kanser hastaları, nötropeni, steroid kullanımı gibi faktörler fungal enfeksiyonlar için en önemli risk faktörleridir (5-8).

YBÜ'de fungal enfeksiyonlar arasında en sık görülenler kan dolaşımı enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır (9). Kandidemi, tanı ve tedavisi zor

olan, diğer patojenlerle ortaya çıkmış septisemi olgularına göre daha yüksek mortaliteye sahip ciddi bir klinik tablodur (10). Kandidemilerin % 75-80'i hastane kaynaklı olup, %25-50'si YBÜ'de görülmektedir (11).

İnsanda hastalık yapan kandida türlerinin sayısı 17'den fazla olmakla birlikte, kandidemilerin % 95'inden fazlasında etken olarak beş tür (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei* ve *C.glabrata*) izole edilmektedir. En sık rastlanan tür *C.albicans* olup bazı çalışmalarda ilk sırayı *C.parapsilosis* almaktadır (12).

Son yıllarda mantar enfeksiyonlarına sebep olan türlerde değişiklikler olmaya başlamıştır. Özellikle profilaktik olarak antifungal kullanımının artması *C. albicans* gibi duyarlı türlerin dağılımında azalmaya ve daha dirençli olan albicans dışı kandidalarda artmaya sebep olmuştur (13).

Bu tez çalışmasında, hastanemiz YBÜ'lerinde kandidemi sıklığının, kandidemi etkeni olarak tanımlanan kandida türlerinin dağılımının ve antifungal ajanlara karşı duyarlılık paternlerinin belirlenmesi, ayrıca kandidemi gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede erken ve hızlı tanı konarak, uygun tedavinin başlanmasını sağlamak ise ikinci hedefimizdir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar ökaryot hücre yapısına sahip olan ve hücre duvarında kitin içeren canlılardır. Nonfotosentetikler ve klorofil içermezler. Hücre zarında kolesterol yerine ergosterol içerirler. Geniş pH aralığında (2-11) ve 0-60 °C ısı aralığında üreyebilirler. Üremeleri ultraviyole ışığında engellenir. Tek veya çok hücreli olmakla birlikte, çok hücreli ve çok nükleuslu olma eğilimindedirler. Ana hücreye ‘tallus’ adı verilir ve morfolojik olarak maya ve küf mantarları diye ikiye ayrılırlar. Ancak hem küf hem maya formu oluşturan bazı mantarlar da bulunmaktadır, bunlara ‘dimorfik mantarlar’ denir (14).

Mantar hücre duvarının %80-90’ı karbohidratlardan, %10-20’si protein ve glikoproteinlerden oluşur. Karbohidratlar; mannan, glukoz, galaktan, kitin polimerleri ve selülozdan oluşurlar ve mantarların patogeneğinde rol oynadığı gibi, antijenik özellikleri nedeniyle hastalıkların tanısında da kullanılırlar. İki tabakalı hücre zarı fosfolipid, glikoprotein, sfingolipid ve sterol içerir. Hücre zarındaki ergosterol antifungal ilaçlar için hedef özelliğindedir. Ayrıca bazı mantar türlerinde polisakkarit yapıda kapsül bulunabilir. En önemlileri *Cryptococcus neoformans* olup, *Trichosporon beigeli*, *Sporobolomyces* ve *Rhodotorula spp* diğer kapsüllü mantar türlerindedir (15).

Mayalar genellikle tek hücreli ve tek çekirdekli, yuvarlak veya uzamış hif benzeri görünümündedirler. Tomurcuklanma (blastokonidyum) veya eşeyli sporlanma ile çoğalırlar. Ana hücrenin bir bölümünün uzamasıyla oluşan tomurcuklanma (blastokonidyum) ile ürerler. Bu çoğalma şeklinde hücre duvarının bir noktası lizise uğrar ve bu noktadan duvar dışarı doğru balonlaşma yapar. Ana hücreden mitoz ile çoğalan kromozomlar ve diğer hücre elemanları yeni hücreye taşınır. İki hücre arasında septa gelişerek hücre çoğalması gerçekleşir. Bazı mayalarda ise blastokonidyumlar ana hücreden ayrılamaz ve hif benzeri tarzda uzar. Yalancı hif (psödohif) adı verilen bu yapıların gerçek hiften bazı farklılıkları mevcuttur. Kandida cinsi mantarlarda gerçek ve yalancı hif bulunabilmektedir (14,15).

Küf mantarları genellikle oda ısısında (26 °C) ürerler ve küf mantarının 37 °C'de üremesi invazif enfeksiyon için latent patojen yeteneği bulunduğunun göstergesidir. Küf mantarları hif adı verilen ipliksi yapılardan oluşur. Hifler septalı veya septasız olabilir. Hifler biraraya gelerek kadifemsi tüylü oluşumlar olan miçelyumu oluşturur (14).

Mantarların virülans faktörleri; fagositoza direnç, adezyon molekülleri, enzim ve toksinleri, dimorfizm ve fenotip değişimleri ve diğer faktörler olarak sıralanabilir (15). İFE'lara sebep olan en sık etkenler mayalardan kandida türleri, küflerden ise *Aspergillus* türleridir (16). Kandida türlerinin arasında *C. albicans* ilk sırada bulunurken son yıllarda *non-albicans Candida* ve *non-fumigatus Aspergillus* türleri ile gelişen İFE sıklığı artmıştır. Maya olarak *Cryptococcus*, küf olarak *Fusarium*, *Scedosporium* ve *Rhizopus* türleri diğer sık görülen İFE etkenleridir (17).

## 2.2. İnvazif Fungal Enfeksiyonlar

YBÜ'de en sık görülen İFE klinik tabloları; invazif kandidiyazis ve invazif aspergillozdur.

### 2.2.1. Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji

Özellikle *C. albicans* olmak üzere kandida türleri normal nüfusun yaklaşık % 20'sinin orofarengeal, gastrointestinal sistem, vajen ve deri florasında bulunur (18). Deri ve gastrointestinal sistem mukozası bütünlüğü, normal bakteriyel flora ve hücrel immünite kandida enfeksiyonlarına karşı konağı koruyan başlıca faktörlerdir. Kandida türleri deri ve mukoz membranları tutan hafif seyirli enfeksiyonlardan, invazif seyreden hayatı tehdit edici enfeksiyonlara kadar değişen bir spektrumda klinik tablolara sebep olabilir (19).

İFE gelişimini kolaylaştıran çeşitli risk faktörleri mevcuttur. *Aspergillus* türleri ile enfeksiyon gelişiminde; allojenik kemik iliği nakli, steroid kullanımı, 'Graft Versus Host' hastalığı, yüksek doz sitozin arabinozid kullanımı risk faktörleri arasında sayılmaktadır. İnvazif kandidiyazis için risk faktörleri olarak; santral venöz kateter, total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, gastrointestinal sistem perforasyonu, cerrahisi ve kandida kolonizasyonu sayılmaktadır (20,21).

Hematolojik maligniteli ve kemik iliği nakli hastalarında en sık görülen İFE invazif aspergilloz iken (%43), solid organ nakli ve yoğun bakım hastalarında invazif

kandidiyazis daha yüksek oranda görülmektedir (22). Yoğun bakım hastalarında oldukça yüksek mortalite ile seyreden invazif kandidiyazis oranı giderek artmaktadır ve kandida türleri dördüncü en sık etken ve mortalitesi en yüksek olanıdır (23). Ülkemizden yapılmış çalışmalar irdelendiğinde, kandidaların hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları içerisinde üçüncü-beşinci sıralarda yer aldığı dikkati çekmektedir (24). Kandida türleri içinde en sık olarak *C. albicans* %50.4 oranında görülürken, *C. glabrata* %17.5, *C. parapsilosis* %15.1 ve *C. tropicalis* %10.5 oranında görülmektedir (25). Çeşitli çalışmalarda *C. albicans* vakaları yıllar içinde azalırken, *C. glabrata* oranında artış olduğu görülmektedir (26).

YBÜ'de destekleyici tedavilerdeki gelişmeler, yatan hastaların sağ kalımını ve yatış süresini uzatmış, böylelikle nozokomiyal enfeksiyonlara yatkın bir hasta grubunun oluşmasına neden olmuştur. EPIC II çalışmasında Batı Avrupa'da yoğun bakımda pozitif kan kültürlerinin %20.9'unu mantarlar oluşturmakta ve bunların % 18.5'inde kandida türleri etken olup dördüncü sırayı almaktadır (27).

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, kullanılan antibiyotik sayısı, SVK, TPN, abdominal cerrahi ve böbrek yetmezliğinin nozokomiyal kandidemi için en sık saptanan risk faktörleri olduğu gözlenmektedir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada 1000 yoğun bakım hastasında 35.7 oranında kandidemi saptanmış ve bağımsız risk faktörleri olarak; kandida kolonizasyonu, TPN, abdominal cerrahi ve hemofiltrasyon bulunmuştur. Çalışılan hasta grupları, antifungal tedavi ve profilaksi uygulamaları, kandidemide risk faktörlerini etkileyen özelliklerdir (28).

### 2.2.2 İnvazif Kandidiyazis

Kandidemi, akut veya kronik yaygın kandidiyazis, pulmoner kandidiyazis, gastrointestinal kandidiyazis, santral sinir sistemi kandidiyazisi, endokardit, endoftalmit, renal kandidiyazis, tromboflebit şeklinde görülebilmektedir (29). İnvazif kandidiyazisin en sık görülen şekli kandidemidir. Kandidemi, bir veya daha fazla kan kültüründen kandida türlerinin izole edilmesidir ve tüm kandida enfeksiyonlarının % 10-20'sini oluşturmaktadır (30). Kandidemili hastalarda yapılan bir çalışmada en güçlü risk faktörü, uygulanan antibiyotik sayısı bulunmuştur. Hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alanlara göre, üçten fazla antibiyotik alanlarda kandidemi riski 12.5 kat yüksek saptanmıştır (31). Kandidemide etken olarak ilk sırada *C. albicans* gelirken,

ikinci sırada ABD’de *C. glabrata*, Avrupa’da *C. tropicalis* veya *C. parapsilosis* gelmektedir. Ülkemizden Yapar ve arkadaşlarının (32) yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada kandidemili hastalarda en sık *C. albicans* izole edilmiş olup bunu *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izlemiştir. Flukonazolün profilakside kullanıldığı hastalarda *C. glabrata* artan sıklıkta görülmektedir. *C. parapsilosis* daha çok deri ve mukozadan kaynaklanan kandidemiye yol açarken, nötropeni ve mukoziti olan, flukonazol profilaksisi almamış hastalarda *C. tropicalis* kandidemisi sık görülmektedir. Hematolojik malignitesi olanlarda ve/ veya kemik iliği alıcılarında *C. krusei*’ye bağlı kandidemiler sık görülmektedir (33). Kronik yaygın kandidiyazis, genellikle lösemili hastaların nötropenik döneminde ortaya çıkar ve herhangi bir organ tutulumu belirtisi olmayabilir. Ancak ısrarcı ateş vardır. Nötrofil sayısı normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Karaciğer ve dalak büyüyebilir. Alkalen fosfotaz çoğunlukla yüksek olup, bilgisayarlı tomografide çoklu lezyonlar görülür (34).

Pulmoner kandidiyazis, oldukça nadirdir ve ileri derecede immün sistemi baskılanmış hastalarda veya septik emboliye bağlı olarak gelişir (35).

Gastrointestinal kandidiyazis, nadiren görülür. Kandida türleri periton, karaciğer, dalak, safra kesesi ve pankreasta enfeksiyona neden olabilir. Karaciğer, dalak ve pankreas enfeksiyonları, çoğunlukla kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür (19).

Santral sinir sistemi kandidiyazisi, dissemine kandidiyazisin bir belirtisi olarak ya da bağımsız bir klinik tablo şeklinde gelişebilir. Antibiyotiklere yanıt vermeyen menenjitlerde ya da nörolojik belirtiler ortaya çıkan yaygın kandidiyazılarda mutlaka akla getirilmelidir (34).

Kandida endokarditi, prostetik kapağı veya doğal kapak harabiyeti olan hastalarda hematojen kandidiyazis sonucu gelişebilir. Eroin bağımlılarında en sık etken *C. parapsilosis*’ dir (36).

Endojen kandida endoftalmisi, fungal sepsisin nadir ancak ciddi bir komplikasyonu olup görülme sıklığı % 28-45 olarak bildirilmektedir (37,38).

Kandida türleri; sistit, piyelonefrit, renal abse ve üreterde mantar topuna sebep olabilir (31). Yedi günden daha uzun süreyle üriner kateteri bulunan YBÜ hastalarında kandidüri oranı % 22 olarak saptanmıştır (28). En sık *C. albicans* ve *C. tropicalis*’e

etken olarak rastlanırken *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* 'da etken olarak saptanmaktadır (39).

### **2.3. İnvazif Fungal Enfeksiyonların Tanısı**

İFE tedavisine ne kadar erken başlanırsa prognozun o kadar iyi olacağı bilindiğinden bu enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

Alınan doku örneklerinden mantar hücrelerinin gösterilmesi veya kültürlerinde etken mantarın üretilmesi tanıda altın standarttır (40). Genel olarak İFE'larda tanı yöntemleri, kültüre dayalı ve kültür dışı yöntemler olmak üzere iki gruba ayrılır. Kültüre dayalı tanı yöntemlerinde; kan, balgam, bronkoalveolar lavaj, idrar, apse drenajı, cilt ve derin doku organ biyopsileri yardımcı olurken, kültür dışı tanı yöntemlerinde galaktomannan, beta glukan, mannan, D-arabinitol gibi serolojik ve moleküler yöntemler veya YRBT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (40). Mikroskopik incelemede, yalancı hifler ve tomurcuklanan hücreler, boyalı preparatlarda ise Gram pozitif boyanan oval veya yuvarlak kandida hücreleri görülebilir (41). Herhangi bir hasta örneğinde kandida görülmesi kontaminasyon, kolonizasyon veya enfeksiyona bağlı olabilir. Birden fazla örnekte aynı türün üremesi, koloni sayısı ve örneğin cinsi enfeksiyonu değerlendirmede önemli noktalar. Kandida türleri her türlü besiyerinde 48-72 saat içinde üreyebilir ancak bakterilerin üremesini engelleyen besiyerlerinin seçilmesi kolaylık sağlar (42). Steril bölgelerden alınan örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde mantar elemanlarının görülmesi kültür sonucunu beklemeden kesin tanı koydurabilir. Mantar elemanlarını görebilmek için Calcouflor beyazı, potasyum hidroksit, çini mürekkebi ve metenamin gümüş gibi boyalar kullanılır. Uygun örneklerin kültürü, seçici ve seçici olmayan en az iki besiyerine ekilmelidir. En sık kullanılan besiyerleri Sabouraud's dekstroz agar, beyin-kalp infüzyon agarı, inhibitör mold agar, mikosel ve mikobiyotik agardır. Etkenin biyopsi ile histopatolojik incelemede gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Mantar elemanlarının dokuda gösterilmesi için de periyodik asit-Schiff ve Gomorinin metenamin gümüşleme boyası en sık kullanılan boyama yöntemleridir (43).

## 2.4. İnvazif Fungal Enfeksiyonlarda Tedavi

### Amfoterisin- B

Polien grubu bir antifungaldir. Fungal sitoplazmik membrandaki ergosterole bağlanıp membranın permeabilitesini bozarak etki eden geniş spektrumlu bir antifungaldir (44). Amfoterisin B, mantarların geniş bir bölümüne etkilidir. Kandida'ların birçok suşu, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, *Mucor* türleri, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi. Ancak, *C.guilliermondii*, *C.lusitaniae*, *C.krusei* ve *Aspergillus terreus* gibi bazı türler amfoterisin B'ye karşı azalmış duyarlılığa veya potansiyel dirence sahip olabilmektedir. Nefrotoksisite önemli yan etkisidir. Ateş, titreme, myalji, hipotansiyon, bronkospazm ve tromboflebit de tedavi sırasında gelişebilir. Amfoterisin-B lipid formülasyonları ile özellikle nefrotoksisite başta olmak üzere yan etkileri önemli ölçüde azaltılmıştır (45).

### Azoller

Lanosterol-14-  $\alpha$ -demetilaz enzimine bağlanarak mantar hücre membranının en önemli yapıtaşı olan ergosterolün sentezini bozarlar. Flukanozolun oral ve intravenöz formu iyi tolere edilir. Mayalarda amfoterisin-B kadar etkilidir ancak küf mantarlarına etkili değildir (46). Flukonazol, birçok kandida türüne ve *C. neoformans*'a etkilidir. *C. krusei* intrensek olarak flukonazole dirençlidir. Bununla birlikte, *C. glabrata* suşlarının duyarlılığı da değişiklik gösterir. Özellikle, AIDS'li hastalarda uzamış flukonazol profilaksisini takiben *C. albicans* izolatlarında flukonazole kazanılmış direnç gelişebilmektedir (45). Itrakanozol, flukanozolden daha geniş spektrumludur, maya ve küflere etkilidir. *Fusarium*, *Scedosporium* ve *Zygomycetes* türlerine etkisi yoktur. Vorikanozol, itrakanozole spektrum yönünden benzemekle birlikte *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerine etkilidir. İnvazif *Aspergillus* primer tedavisi için onay almıştır. Posakonozol spektrum açısından vorikanozole benzer, ayrıca *Zygomycetes* 'e de etkilidir ve yalnızca oral formu vardır (46).

### Ekinokandinler

Ekinokandinler, mantar hücre duvarının esas bileşeni olan  $\beta$ -(1,3)-D-glukan sentezini nonkompetitif olarak inhibe ederler ve böylece mantar hücre duvarı

oluşumunu engellerler. Kaspofungin, anidulafungin ve mikafungini içeren ekinokandinler azol ve polyen antifungallerle çapraz direnç göstermezler. Türe bağlı direnç saptanmamıştır ancak bazı yayınlarda *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. albicans* türlerinde direnç bildirilmiştir. *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes*'ler gibi hücre duvarında glukana içermeyen mantarlara etkisizdirler (47). Kaspofunginler, nütropenik hastaların fungal enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde, non-nütropenik hastaların invazif kandidiyazisinde AmB-d, L-AmB veya itrakonazole dirençli veya bunları tolere edemeyen hastalarda lisans almıştır. Büyük oranda karaciğerden metabolize olmaktadır (48).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Kandidemilerin Değerlendirilmesi amacıyla prospektif vaka-kontrol çalışması yapıldı.

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ, İç Hastalıkları YBÜ, Cerrahi (Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahi, Beyin Cerrahi, Kalp Damar Cerrahi) YBÜ ve Koroner YBÜ'lerinde 1 Ekim 2014-30 Eylül 2015 tarihleri arasında takip edilen ve kandidemi tanısı alan 97 hasta (olgu grubu) ile yine aynı ünitelerde yatarak takip edilen ancak kandidemi tanısı almayan 100 hasta (kontrol grubu) dahil edildi. Bu çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı ( 2016/18).

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yattığı YBÜ, yatış nedeni, yatış tarihi, altta yatan kronik hastalıkları gibi demografik verileri, klinik ve labaratuvar bulguları ve uygulanan girişimleri hazırlanan izlem formuna kaydedildi (Ek 1). Ayrıca kandidemi gelişimi için risk faktörü olarak araştırılmış olan YBÜ'de yatış süresi, santral kateter varlığı ve diğer invazif işlemler, abdominal cerrahi öyküsü, antibiyotik, steroid ve immüsupresif kullanımı gibi değişkenlerin sıklığı değerlendirildi.

48 saatten kısa süreli yatan hastalar ve 16 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.1. Tanımlar ve veriler

Kandidemi Tanısı: En az bir kan kültüründe *Candida spp.* izole edilen ve sistemik inflamatuvar cevabın eşlik ettiği hastalar kandidemi tanısı aldı ve hasta grubuna kaydedildi.

Kontrol grubu olarak YBÜ'lerinde çalışma süresince 48 saatten fazla yatan ve kandidemi atağı geçirmeyen 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, yattığı yoğun bakım ünitesi, yatış tanısı, altta yatan kronik hastalıkları gibi demografik verileri ve YBÜ'de kullanılan antibiyotikler kaydedildi. Son üç ay içindeki antifungal kullanımı, kandidemi öncesi antifungal

kullanımı olarak kaydedildi. Kandidemi tanısı aldığında tedavi süresi, YBÜ'deki tedavi süresi ve kültür üremesi öncesi toplam yatış süresi ise önceki yattığı kliniklerdeki yatış süreleri dikkate alınarak belirlendi. Hastanın YBÜ'deki veya YBÜ'e yatmadan önceki geçirmiş olduğu cerrahi öyküsü kaydedildi. Hastalara son üç ay içinde uygulanan kortikosteroid tedavisi, transplantasyon yapılan hastalarda antirejeksiyon tedavisi ve kanser kemoterapisi immünsüpresif tedavi olarak kabul edildi. Hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk günkü değerlendirmeye göre akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) skoru belirlenerek kaydedildi. Hastalara uygulanan santral venöz kateter, idrar kateteri, entübasyon, nazogastrik tüp gibi invazif girişimlerin süreleri ile Glasgow Koma Skoru (GKS) ve hastalara ait metabolik değişiklikler laboratuvar bilgilerine ulaşılarak kaydedildi.

### **3.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme**

Hastaların periferik venlerinden steril koşullarda alınan kan, kültür şişelerine eklenerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Kan kültür şişeleri BD BACTEC 9240 (Becton Dickinson, USA) cihazına yerleştirildi. Üreme sinyali olan şişelerin çikolata agar, koyun kanlı agar ve EMB agara subkültürleri yapıldı. Üreyen bakterilerin tanımlaması için konvansiyonel testler ve Phoenix (Becton Dickinson, Almanya) otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanıldı. Phoenix, bakteri ve mayaların tür düzeyinde tanımlamasını ve antibiyogram yapılmasını sağlayan tam otomatize bir sistemdir. Kandidaların antifungal duyarlılığı E-Test (oxid, UK) ile belirlendi. Üreyen kandidalar steril serum fizyolojik içinde 0.5McFarland bulanıklığında süspansiyonu hazırlanarak Müller-Hinton agara yayıldı. Aseptik koşullarda E-Testler yerleştirildi. Vorikanozol, Flukanozol, Kaspofungin ve Amphoteresin-B duyarlılıklarına bakıldı. Saptanan sonuçlar CLSI önerilerine göre değerlendirilerek, duyarlı, dirençli ya da orta duyarlı olarak değerlendirmeye alındı. CLSI 2013 verilerine göre kandida türlerinde antifungal MIC aralıkları Tablo 1 'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** CLSI 2013 Verilerine Göre Kandida Türleri İçin Antifungal MIC Aralıkları

Antifungal Ajan	Kandida Türü	MIC Aralığı		
		S	SSD	R
Flukonazol	<i>C. albicans</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	<i>C. glabrata</i>	-	$\leq 32$	$\geq 64$
	<i>C. krusei</i>	-	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	<i>C. tropicalis</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Vorikonazol	<i>C. albicans</i>	$\leq 0.12$	0.25-0.5	$\geq 1$
	<i>C. glabrata</i>	-	-	-
	<i>C. krusei</i>	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$
	<i>C. parapsilosis</i>	$\leq 0.12$	0.25-0.5	$\geq 1$
	<i>C. tropicalis</i>	$\leq 0.12$	0.25-0.5	$\geq 1$
Kaspofungin	<i>C. albicans</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
	<i>C. glabrata</i>	$\leq 0.12$	0.25	$\geq 0.5$
	<i>C. tropicalis</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
	<i>C. krusei</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
	<i>C. parapsilosis</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	<i>C. guilliermondii</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$

MIC: Minimal inhibitör konsantrasyon, R: Dirençli, S: Duyarlı, SSD: Doza bağlı duyarlı Amfoterisin B için  $\geq 2$  değerler dirençli olarak kabul edilmektedir. Tabloda bulunmayan *C. ciferri*, *C. dubliniensis*, *C. pararugosa*, *C. lusitania* ve *C. spesies* türleri için  $\leq 2$  duyarlı ve  $\geq 2$  dirençli olarak kabul edildi.

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grupta karşılaştırmasında Student t testi kullanılmıştır. Kandidemi gelişiminde risk faktörlerini saptamak için tek-değişkenli analiz ile belirlenen faktörler çok-değişkenli analize tabi tutulmuştur. Çok-değişkenli analiz için logistik regresyon metodu kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin test edilmesinde ki-kare testi ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ std.sapma değerleri verilmiştir. Survival zamanlarının tahminlerinde kaplan meier yöntemi kullanılmış ve grupların yaşam süreleri arasındaki farklılık log-rank testi ile test edilmiştir. Mortalite süresi üzerine etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesi için hazard regressyon analizi (Cox regresyon) uygulandı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı bir yıllık süre içerisinde 35445 hasta hastanemize yatırılarak takip edildi ve o dönem için kandidemi insidansı onbinde 27.3 (%0.27) olarak saptandı.

On iki aylık çalışma süresinde 97 olguya kandidemi tanısı kondu. Kandidemi olgularının 50'si kadın (%51,5) ve 47'si erkek (%48,5) iken kontrol grubunun 56'sı kadın (%56) ve 44'ü erkek (%44) di. Kandidemili olguların yaş ortalaması  $55,40 \pm 19,07$  (16-89 yıl) ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $57,20 \pm 18,60$  (16-87 yıl) olarak saptandı. En sık kandida izolasyonu İç Hastalıkları YBÜ'de (%62.9) saptanırken ikinci sıklıkta Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de %19.6 oranında belirlendi. Kandidemili olguların ve kontrol grubunun klinik ve hasta özellikleri Tablo 2'de, kandidemili olguların saptandıkları YBÜ'lerine göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kandidemi Gelişen Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	<b>Kandidemi grubu (n=97)</b>	<b>Kontrol grubu (n=100)</b>	<b>P</b>
Cinsiyet E/K (91/116)	47/50	44/56	0.531
Yaş	55,40±19,07	57,20±18,60	0.504
Altta yatan kronik hastalıklar			
DM	24 (24,7)	20 (20,0)	0.424
KBY	18 (18,6)	15 (15,0)	0.504
KOA	5 (5,2)	6 (6,0)	0.796
HT	16 (16,5)	26 (26,0)	0.103
KAH	12 (12,4)	10 (10,0)	0.597
Hematolojik malignite	15 (15,5)	5 (5,0)	0.015
Solid organ malignitesi	13 (13,4)	14 (14,0)	0.903
Transplantasyon	2 (2,1)	0 (0,0)	0.149
Romatolojik hastalık	2 (2,1)	4 (4,0)	0.429
SVO	7 (7,2)	6 (6,0)	0.731
KC sirozu	7 (7,2)	10 (10,0)	0.487
Kültür üremesi öncesi YBÜ yatış süresi	17,62±14,43		
Cerrahi öyküsü	33 (34,0)	23 (23,0)	0.086
Son 3 ayda antifungal kullanımı	17 (17,5)	2 (2,0)	0.000
Steroid/immüsupresif kullanımı	25 (25,8)	14 (14,0)	0.038
APACHE 2 skoru	21,94±5,31	22,28±5,44	0.666
İnvaziv girişim kullanım oranı			
SVK	97 (100,0)	93 (93,0)	0.008
ÜK	95 (97,9)	99 (99,0)	0.539
PVK	3 (3,1)	26 (26,0)	0.000
Entübasyon	39 (40,2)	30 (30,0)	0.133
NG	17 (17,5)	25 (25,0)	0.200
Dren	9 (9,3)	1 (1,0)	0.008
Trakeostomi	11 (11,3)	4 (4,0)	0.052
SVK kullanım günü	7,87±3,97	3,39±2,83	0.001
ÜK kullanım günü	7,42±3,93	3,62±2,62	0.001
PVK kullanım günü	0,07±0,38	0,70±1,48	0.001
Entübasyon kullanım günü	2,26±3,37	1,35±2,89	0.055
NG kullanım günü	1,50±3,81	1,05±2,79	0.439
Dren kullanım günü	1,02±3,37	0,02±0,20	0.008
Trakeostomi kullanım günü	1,75±5,59	0,50±2,85	0.050
Sedasyon uygulaması	13 (13,4)	24 (24,0)	0.057
Parenteral beslenme	93 (95,9)	75 (75,0)	0.001
GKS skoru	9,03±3,94	10,89±4,43	0.001

**Tablo 3.** Kandidemili Olguların Yoğun Bakım Ünitelerine Göre Dağılımı

Yoğun Bakım Ünitesi	n	%
İç Hastalıkları YBÜ	61	62.9
Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ	19	19.6
Koroner YBÜ	2	2.1
Kalp Damar YBÜ	5	5.2
Beyin Cerrahi YBÜ	2	2.1
Göğüs Cerrahi YBÜ	4	4.1
Genel Cerrahi YBÜ	4	4.1
Toplam	97	100.0

Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak en sık *C.albicans* 47 (%48.5) izole edilirken, *non-albicans* türler içinde en çok *C.tropicalis* 13 (%13.4), ikinci sıklıkta *C.glabrata* 10 (%10.3) ve *C. parapsilosis* 10 (%10.3) görüldü. *C. kefy* 4 (%4.1), *C.krusei* 2 (%2.1), *C.dubluniensis* 1 (%1), *C.pararugosa* 1 (%1), *C.lusitania* 1 (%1) olarak belirlendi. Tür düzeyinde isimlendirme yapılamayan kandidaların oranı 8 (%8.2) olarak belirlendi. İzole edilen kandida türleri Tablo 4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** İzole Edilen Kandida Türleri

İzole edilen türler	Hasta sayısı	%
<i>C. albicans</i>	47	48,5
<i>C. tropicalis</i>	13	13,4
<i>C. parapsilosis</i>	10	10,3
<i>C. glabrata</i>	10	10,3
<i>C. kefy</i>	4	4,1
<i>C. krusei</i>	2	2,1
<i>C. dubluniensis</i>	1	1,0
<i>C. pararugosa</i>	1	1,0
<i>C. lusitania</i>	1	1,0
<i>C. species</i>	8	8,2
Toplam	97	100,0

Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Altta yatan kronik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde kandidemi grubunda hematolojik maligniteli hastaların daha fazla sayıda olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.015$ ).

Kandidemi grubunda üreme öncesi ortalama YBÜ'de yatış süresi  $17,62\pm 14,43$  gün olarak saptandı. *C.albicans* ile kandidemi gelişenlerde üreme öncesi ortalama yatış süresi  $28,82\pm 15,47$  olarak nonalbicans üremesi olanlarda  $36,19\pm 19,92$  olarak belirlendi ( $p=0.093$ ).

Kandidemi grubu ve kontrol grubu arasında cerrahi geçirme öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Son üç ayda antifungal kullanımı değerlendirildiğinde kandidemi grubunda sayının daha fazla olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.000$ ). Steroid/immüsupresif kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0.038$ ). APACHE 2 skoru kandidemi grubunda  $21.94\pm 5.31$ , kontrol grubunda  $22.28\pm 5.44$  olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.666$ ).

Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları incelendiğinde SVK ve dren kullanımı açısından kandidemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.008$ ). Her iki grup arasında sedasyon uygulaması açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.057$ ).

İnvazif girişim kullanım süreleri karşılaştırıldığında SVK, ÜK, PVK ve dren uygulama süreleri açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.008$ ).

Sedasyon uygulama açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p=0.057$ ), parenteral beslenme açısından fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Kandidemi ve kontrol grubu arasında GKS açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ).

Kandidemi gelişiminde, altta yatan hastalıklardan hematolojik malignite bulunması, son üç ayda antifungal kullanımı, steroid/immüsupresif kullanımı, dren bulunması ve parenteral beslenme gibi risk faktörleri çok-değişkenli logistik regresyon analizinde tekrar değerlendirmeye alındı ve dren varlığının kandidemi riskini 14.13 kat, parenteral beslenmenin 6.62 kat ve son üç ayda antifungal kullanımının 7.37 kat arttırdığı saptanmıştır.

Meropenem, tigesiklin, vankomisin, daptomisin, linezolid, kolistin, seftriakson, klaritromisin ve ornidazol kullanımı kandidemi grubunda daha yüksek orandaydı ve her

iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Antibiyotik kullanımı açısından kandidemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 5’de verilmiştir.

**Tablo 5.** Antibiyotik Kullanımı Açısından Kandidemi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	<b>Kandidemi grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Meropenem	65 (67,0)	19 (19,0)	0.000
Sefaperazon/ sulbaktam	18 (18,6)	21 (21,0)	0.667
Siprofloksasin	8 (8,2)	4 (4,0)	0.213
Levofloksasin	14 (14,4)	9 (9,0)	0.235
Tigesiklin	11 (11,3)	3 (3,0)	0.023
Vankomisin	37 (38,1)	14 (14,0)	0.000
Daptomisin	11 (11,3)	1 (1,0)	0.002
Linezolid	27 (27,8)	6 (6,0)	0.000
Colistin	26 (26,8)	7 (7,0)	0.000
Seftriakson	9 (9,3)	53 (53,0)	0.000
Klaritromisin	5 (5,2)	21 (21,0)	0.001
Ornidazol	5 (5,2)	21 (21,0)	0.001
Trimetoprim /sulfam.	4 (4,1)	2 (2,0)	0.382

Ortalama vücut sıcaklığı kandidemi grubunda  $40.59 \pm 3.08$  iken kontrol grubunda  $36.49 \pm 0.55$  olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nabız sayısı kandidemi grubunda  $103.36 \pm 16.52$  iken kontrol grubunda  $92.27 \pm 19.38$  olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Kandidemi grubunda sistolik tansiyon değeri  $106.70 \pm 18.01$  ve diyastolik tansiyon değeri  $60.20 \pm 9.35$  olarak, kontrol grubunda sistolik tansiyon  $120.30 \pm 20.91$  olarak, diyastolik tansiyon  $65.00 \pm 11.84$  olarak saptandı ve aradaki fark anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ). Kandidemi grubunda solunum sayısı  $23.81 \pm 4.02$ , kontrol grubunda ise  $20.55 \pm 4.79$  olarak saptandı ve aradaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Her iki grup arasında kan gazı değerlendirildiğinde sadece  $pO_2$  değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve kandidemi grubunda  $65.95 \pm 33.21$  ve kontrol grubunda  $55.94 \pm 31.56$  idi ( $p=0.031$ ). Kandidemi grubunda sedimentasyon değeri  $43.77 \pm 22.02$  olarak kontrol grubunda ise  $36.30 \pm 23.76$  olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.023$ ). Her iki grup arasında beyaz küre değeri açısından anlamlı fark saptanmadı. Kandidemi grubunda CRP değeri  $141.94 \pm 100.65$  ve prokalsitonin değeri

12.41±22.96 iken kontrol grubunda CRP 93.04±107.39 ve prokalsitonin 3.88±11.74 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.001, p=0.001). Hemogloblin değeri kandidemi grubunda ortalama 9.62±1.82 ve kontrol grubunda 10.59±2.16 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Her iki grup arasında AST, ALT, LDH, üre ve potasyum değeri açısından anlamlı fark bulunmadı. Kandidemi grubunda kreatinin ortalama 2.07±1.55 ve kontrol grubunda 1.34±1.52 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Kandidemili olguların ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Kandidemi ve Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Olarak Karşılaştırılması

	<b>Kandidemi grubu (n=97)</b>	<b>Kontrol grubu (n=100)</b>	<b>P</b>
Ateş	40,59±3,08	36,49±0,55	0.217
Nabız	103,36±16,52	92,27±19,38	0.001
Sistolik tansiyon	106,70±18,01	120,30±20,91	0.001
Diyastolik tansiyon	60,20±9,35	65,00±11,84	0.002
Solunum sayısı	23,81±4,02	20,55±4,79	0.001
Kangazıph	7,36±0,11	7,38±0,08	0.253
pO2	65,95±33,21	55,94±31,56	0.031
pCO2	40,53±13,49	41,88±13,06	0.476
HCO3	22,76±5,75	24,27±5,62	0.064
SAT	80,25±17,44	76,97±16,14	0.171
Sedim	43,77±22,02	36,30±23,76	0.023
Wbc	12044,74±9885,38	13550,30±10206,80	0.294
CRP	141,94±100,65	93,04±107,39	0.001
Prokalsitonin	12,41±22,96	3,88±11,74	0.001
Hb	9,62±1,82	10,59±2,16	0.001
ALT	49,04±168,09	66,31±156,66	0.456
AST	98,79±257,39	86,38±210,92	0.711
LDH	521,26±680,61	453,67±486,31	0.422
Üre	136,92±8,18	137,69±5,44	0.441
Kreatinin	2,07±1,55	1,34±1,52	0.001
Na	136,92±8,18	137,69±5,44	0.441
K	4,26±1,07	3,99±0,72	0.043

Kandidemi etken türlerinin antifungal duyarlılık oranları Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** İzole Edilen Tüm Kandida Türlerinin Antifungal Duyarlılık Oranları

	Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%
Flukonazol	35	36,1	62	63,9
Vorikonazol	35	36,1	62	63,9
Amfoterisin B	96	99,0	1	1,0
Kaspofungin	94	96,9	3	3,1

*C.albicans*’ ta flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 6,4 iken flukonazol ve vorikonazol direnci % 93,6 olarak belirlendi. Amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı % 100 iken Amfoterisin B ve kaspofungin direnci saptanmamıştır.

*C.albicans* suşlarının antifungal duyarlılık oranları Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** *C.albicans* Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları

	Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%
Flukonazol	3	6,4	44	93,6
Vorikonazol	3	6,4	44	93,6
Amfoterisin B	47	100,0	0	0,0
Kaspofungin	47	100,0	0	0,0

*Non albikan* suşların antifungal duyarlılık oranları Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** *Non albikan* Suşların Antifungal Duyarlılık Oranları

	Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%
Flukonazol	27	64,3	15	35,7
Vorikonazol	27	64,3	15	35,7
Amfoterisin B	41	97,6	1	2,4
Kaspofungin	39	92,9	3	7,1

*C.glabrata*’da flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 70 iken flukonazol ve vorikonazol direnç oranı % 30 olarak saptandı. Amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı % 100 iken direnç saptanmamıştır.

*C.glabrata* suşlarının antifungal duyarlılık oranları Tablo 10’da verilmiştir.,

**Tablo 10.** *C.glabrata* Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları

	Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%
Flukonazol	7	70,0	3	30,0
Vorikonazol	7	70,0	3	30,0
Amfoterisin B	10	100,0	0	0,0
Kaspofungin	10	100,0	0	0,0

*C.parapsilosis* için flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 70 iken flukonazol ve vorikonazol direnç oranı % 30 olarak saptandı. Amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı % 100 iken direnç saptanmamıştır.

*C.parapsilosis* suşlarının antifungal duyarlılık oranları Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** *C.parapsilosis* Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları

	Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%
Flukonazol	7	70,0	3	30,0
Vorikonazol	7	70,0	3	30,0
Amfoterisin B	10	100,0	0	0,0
Kaspofungin	10	100,0	0	0,0

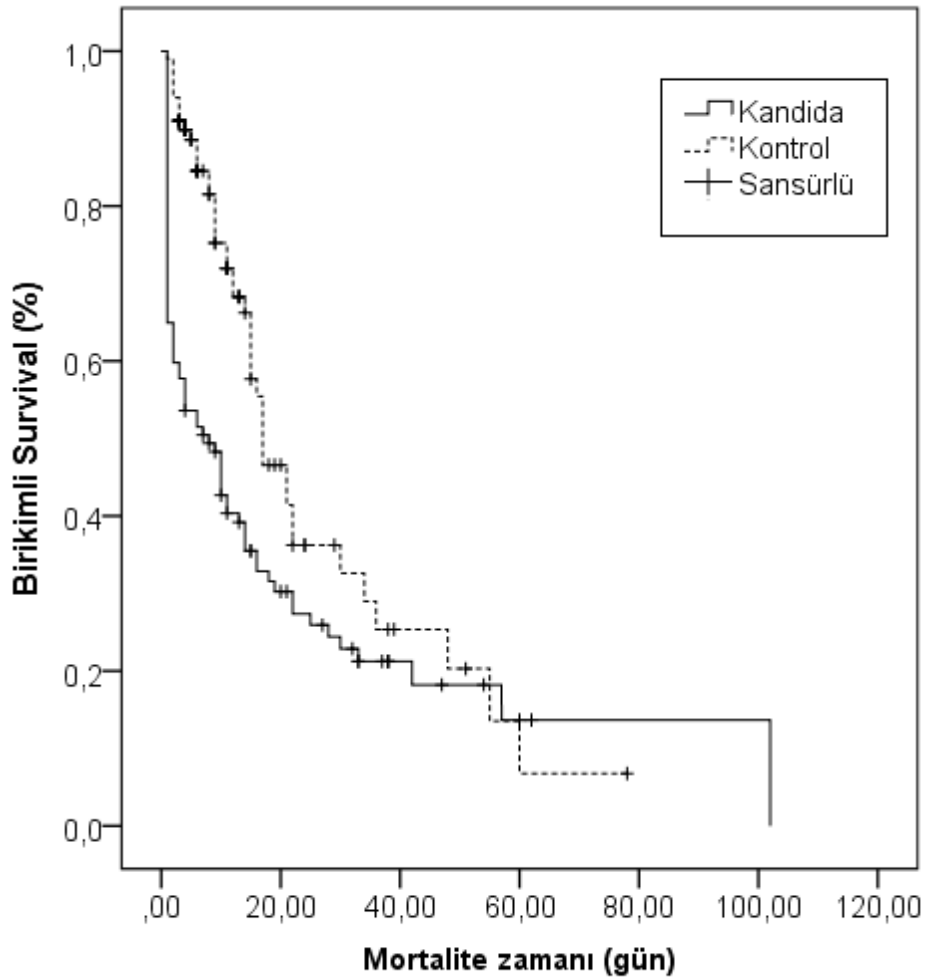
*C.tropicalis* için flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 61,5, flukonazol ve vorikonazol direnç oranı %38,5 olarak belirlendi. *C.tropicalis* için Amfoterisin B duyarlılığı % 92,3, direnç % 7,7 olarak saptandı. Kaspofungin için duyarlılık % 100 iken direnç saptanmamıştır.

*C.tropicalis* suşlarının antifungal duyarlılık oranları Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** *C.tropicalis* Suşlarının Antifungal Duyarlılık Oranları

	<b>Duyarlı</b>		<b>Dirençli</b>	
	n	%	n	%
Flukonazol	8	61,5	5	38,5
Vorikonazol	8	61,5	5	38,5
Amfoterisin B	12	92,3	1	7,7
Kaspofungin	13	100,0	0	0,0

Kandidemi grubunda 97 hastadan 74'ü (%76,3), kontrol grubunda 100 hastadan 44'ü (%44,0) kaybedildi. Gruplar arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık gözlemlendi. Kandidemi grubunda ortalama yaşam süresi  $23,66 \pm 4,18$  iken kontrol grubunda  $26,93 \pm 3,40$  olarak saptandı ( $p=0.001$ ). Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemi kullanılarak grafikte sunulmuştur.

**Şekil 1.** Kaplan Meier Yöntemi ile Yaşam Olasılıkları Grafiği

*C.albicans* ile kandidemi gelişenler ile *nonalbicanslar* karşılaştırıldığında mortalite bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir (OR=1.023 %95 GA =0.384-2.725), p=0.964.

Kandidemili olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Kandidemili olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi

	P	Hazard Oranı	Hazard Oranı %95 GA	
			Alt sınır	
Yaş	0,281	1,006	,995	1,017
Cinsiyet	0,941	,986	,678	1,434
Cerrahi Öyküsü	0,895	,970	,617	1,525
Steroid/İmmüsupresif	0,761	1,076	,673	1,721
Aldığı Antibiyotikler	0,829	,731	,042	12,690
Foley Sonda	0,059	,309	,091	1,047
SVK	0,971	1,042	,118	9,206
Nazogastrik (olmayan olana göre )	0,003	2,180	1,303	3,645
Periferik ven	0,501	,781	,381	1,603
Trakeostomi	0,789	1,121	,487	2,576
Entübasyon	0,000	3,508	2,218	5,550
Beslenme	0,587	,823	,407	1,664

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, cerrahi öyküsü, immün supresif kullanımı, aldığı antibiyotikler, foley sonda, santral venöz kateter, periferik venöz kateter, trakeostomi uygulama ve beslenme açısından anlamlı farklılık saptanmazken, kandidemi ve kontrol grubu arasında, nazogastrik sonda ve entübasyon uygulama açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001, p=0.03, p=0.000).

## 5. TARTIŞMA

Tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere paralel olarak günümüzde mantar türleri tıpta giderek artan bir önem kazanmaya başlamıştır. Son iki dekat içinde özellikle hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda antifungal ilaçlara dirençli ve nadir olarak enfeksiyona yol açan mantarlar artan sıklıkta izole edilmeye başlanmıştır. Fungal enfeksiyon için risk faktörü taşıyan hastalarda en sık enfeksiyon etkeni olarak kandida türleri saptanmaktadır (49). Kuzey Amerika ve Avrupa sörveyans programı verilerine göre kan akımı enfeksiyon etkenleri arasında kandidemi 4. sırada gelmektedir (50). Modern tıbbın kaçınılmaz bir gereksinimi olan YBÜ'leri, hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık görüldüğü ve mortalitesinin en fazla olduğu bölümlerdir. Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) hastane kaynaklı enfeksiyonların ölümlere %0.7-10.1 oranında, hastanelerde meydana gelen ölümlere ise %0.1-%4.4 oranında katkıda bulunduğunu bildirmiştir ve bu olguların çoğunluğunun yeri YBÜ'leridir (51). Kandida türlerine bağılı nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %25-50'si YBÜ'de meydana gelmektedir (52,53). İFE'lar belirli risk faktörleri varlığında duyarlı kişilerde ortaya çıkmaktadır. En önemli risk faktörü deri ve mukozaların kandida türleri ile kolonizasyonu ve doğal konak savunmasının (cerrahi girişim ile cilt bütünlüğünün bozulması, intravasküler veya üriner kateter takılması) bozulmasıdır (54,55). Ayrıca kandidemi gelişimi için risk faktörleri arasında yoğun bakımda kalma süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, santral venöz kateterler, gastrointestinal hastalık, şok, total parenteral beslenme, gastrointestinal perforasyon veya cerrahi, mekanik ventilasyon, pankreatit ve birden çok kan transfüzyonu da sayılabilir. Pfaller ve arkadaşları (57) hastane kökenli enfeksiyonların %8-10'undan *Candida* spp.'nin sorumlu olduğunu ve YBÜ'ye 1000 kabulde 0.5-10 enfeksiyon oranının olduğunu bildirmişlerdir. Playford ve arkadaşlarının (58) YBÜ'de yaptıkları üç yıllık çalışmada YBÜ'ye her 1000 kabulde ortalama 2.06 oranında kandidemi atağı tespit edilmiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Acar ve arkadaşları (59) kandidemi insidansını 1000 yatış gününe göre 1.38 olarak bulmuştur.

Trakya üniversitesinde yapılan bir tez çalışmasında da kandidemi insidansı onbinde 16.8 olarak bulunmuştur (60). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da kandidemi insidansı 1000 hastada 49 ve 10000 hasta gününde 43 olarak saptanmıştır (61). Aguilar ve arkadaşlarının (62) Cerrahi YBÜ'deki invazif kandidiyazis ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada invazif kandidiyazis insidansı 1000 hasta kabulüne 19.1 olarak belirlenmiştir. Kuzey Avrupa'dan rapor edilen verilere göre insidans 1000 hasta kabulüne 6.7-7.4 ve İtalya'dan 1000 hasta kabulüne 16.5 olarak ve diğer Avrupa ülkelerinden 35.7-54 olarak bildirilmiştir (63-67). Bizim çalışmamızda bir yıllık dönemde kandidemi insidansı onbinde 27.3 olarak saptandı. Bu verilerle karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda elde edilen yüksek değer, İtalya ve diğer Avrupa ülkeleriyle benzerken, Kuzey Avrupa verilerinden daha yüksek bulunmuştur.

Aguilar ve arkadaşlarının (62) yapmış oldukları bir çalışmada *C. albicans* %59.1 ile en yüksek oranda saptanırken, takiben *C. parapsilosis* %22.7, *C. glabrata* %9.1 olarak saptanmıştır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan tez çalışmasında kandidemi saptanan hastaların %55.2'sinde *C. albicans*, %44.8'sinde ise *albicans* dışı kandida kaynaklı olarak ve *albicans*-dışı kandida sepsislerinde de en sık etken *C. parapsilosis* %28.9 olarak saptanmıştır. (60). Barchiesi ve arkadaşlarının (68) İtalya'da yaptığı bir çalışmada kandidemili hastalarda izole edilen kandida türleri *C. albicans* % 54, *C. parapsilosis* % 23, *C. tropicalis* % 10, *C. glabrata* %9 ve diğer kandida türleri %4 olarak bulunmuştur. Avrupa'da Akdeniz ülkelerinde *C. albicans*'tan sonra en yüksek görülme oranına sahip türler *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'dir (69-73). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde kandidemi etkeni olarak en sık *C. albicans* 47 (%48.5) izole edilirken, *non-albicans* türler içinde en çok *C. tropicalis* 13 (%13.4), ikinci sıklıkta ise *C. glabrata* 10 (%10.3) ve *C. parapsilosis* 10 (%10.3) eşit oranda görüldü. *C. kefyr* 4 (%4.1), *C. krusei* 2 (%2.1), *C. dublunensis* 1 (%1), *C. pararugosa* 1 (%1), *C. lusitania* 1 (%1) olarak belirlendi.

YBÜ'de yatış, süre uzadıkça artan invazif girişimler nedeniyle doğal bariyerlerin kırılarak enfeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır (74). Trakya üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada bu süre  $29.0 \pm 35.5$  gün olarak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada ise ortalama süre 25,5 gün olarak belirlenmiştir (60,75). Kuzey Çin'de yapılan bir çalışmada ise hastaneye kabul edilişle kandidemi gelişmesi arasındaki süre  $22.6 \pm 21.3$  (3-121) olarak bulunmuştur

(76). Hindistan'da yapılan çok merkezli bir çalışmada kandidemi başlangıcı için geçen süre ortalama 8 gün (4-15) olarak saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda ise kandidemi grubunda üreme öncesi ortalama YBÜ'de yatış süresi  $17,62 \pm 14,43$  gün olarak saptanmıştır.

Fungal enfeksiyonlar için risk faktörlerini sağlık hizmeti ile ilişkili ve hasta ile ilişkili risk faktörleri olarak ayırmak mümkündür. Sağlık hizmetleri ile ilişkili faktörler içinde, kateter kullanımı, total parenteral beslenme, cerrahi müdahaleler ve antimikrobiyal ilaç kullanımı sayılabilir. Hasta ile ilişkili faktörler ise immünsupresif hastalıklar, nötropeni, yaş ve altta yatan hastalıklara bağlı olarak genel durum bozukluğu olarak sıralanabilir (50,54,58,78). Kandidemi gelişimi için risk faktörlerini belirleyen literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Leroy ve arkadaşlarının (78) yaptığı Fransa'dan 180 YBÜ'nün dahil edildiği geniş bir çalışmada kandidemi için risk faktörleri; yapılan cerrahi işlemler, mekanik ventilasyon, daha önce kullanmış olduğu antibiyotikler, nötropeni, solid tümör ve hematolojik maligniteler olarak belirlenmiştir. Altta yatan kronik hastalıklar incelendiğinde bizim çalışmamızda kandidemili hastalarda hematolojik maligniteye sahip olan hasta sayısı 15 (%15.5) olarak kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Literatürde mevcut olan altta yatan hastalıklardan hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi gelişme riski yüksekliği bizim çalışmamızda da benzer bulundu. Bizim çalışmamızda kandidemi grubu ve kontrol grubu arasında cerrahi geçirme öyküsü açısından anlamlı fark saptanmazken, son üç ayda antifungal kullanımı değerlendirildiğinde kandidemi grubunda sayının daha fazla olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.000$ ). Yapılan birçok çalışmada cerrahi geçirme kandidemi gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmaktadır, Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak cerrahi işlem öyküsü kandidemili hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun sebebinin çalışmamızdaki hastalara yapılan cerrahi işlemlerin çoğunun gastrointestinal sistemi ilgilendiren işlemler dışında olmasına bağlandı. Bilindiği gibi intraabdominal cerrahi geçirme öyküsü de kandidemi için bir risk faktörüdür. Steroid/immünsupresif kullanımı açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0.038$ ). Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları incelendiğinde SVK ve dren kullanımı açısından kandidemi ve kontrol grubu arasında yine anlamlı fark saptandı ( $p=0.008$ ). Bizim çalışmamızda kandidemili hastaların tamamında SVK

kullanılmış olup, yapılan bir tez çalışmasında kandidemi tanısı ile yatan hastaların % 64,7'sinde SVK mevcut olup birincil enfeksiyon kaynağı olarak (%51,7) SVK kullanımı sorumlu tutulmuştur (75). Kandidemili hastalarda daha yüksek oranda SVK kullanımı literatürle benzer olarak yüksek bulunmuştur.

Akdoğan ve arkadaşlarının (61) yapmış olduğu çalışmada TPN kullanımı en önemli risk faktörü olarak, cerrahi girişim ikinci sırada önemli risk faktörü olarak saptanırken SVK kullanımı risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda sedasyon uygulama açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p=0.057$ ), parenteral beslenme açısından fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Bassetti ve arkadaşlarının (79) kandidemili hastalarda önemli risk faktörlerini araştırdığı bir çalışmada, multivaryant lojistik regresyon analiziyle, hastanede kalış süresinin uzunluğu, SVK varlığı, önceki kandidemi atağı, parenteral beslenme, kronik böbrek yetmezliği gibi risk faktörleri önemli bulunmuştur. Avustralya'da yapılan 50 YBÜ ve 2001-2005 yılları arasını içeren bir çalışmada non-albicans kandida enfeksiyonları gelişiminde önemli risk faktörleri olarak önceki antifungal kullanımı, abdominal cerrahi, yaşlılık ve intravenöz ilaç kullanımı saptanmıştır (50). Ding ve arkadaşlarının (76) Kuzey Çin'den kandidemi için risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada non-albicans kandida enfeksiyonları için anlamlı risk faktörleri olarak ( tek değişkenli) daha önce azol kullanımı ve yapay cerrahi implant varlığı saptanmış, multivaryant analizde anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak önceki azol kullanımı ve yapay cerrahi implant varlığı saptanmıştır. *C. albicans* kandidemisi için bağımsız risk faktörü olarak kanser cerrahisi anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kandidemi gelişiminde anlamlı bulunan risk faktörlerinden, hematolojik malignite bulunması, son üç ayda antifungal kullanımı, steroid/immünsupresif kullanımı, dren bulunması ve parenteral beslenme gibi risk faktörleri çok-değişkenli logistik regresyon analizinde tekrar değerlendirmeye alındığında, dren varlığının kandidemi riskini 14.13 kat, parenteral beslenmenin 6.62 kat ve son üç ayda antifungal kullanımının 7.37 kat arttırdığı bulunmuştur.

Akdoğan ve arkadaşlarının (61) ülkemizden bir YBÜ'de yaptıkları çalışmada kandidemili hastalarda en sık bulgunun ateş (%87.5) olduğu ve bu hastaların %58'inde lökosit sayısının normal olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kandidemi grubunda klinik olarak taşikardi, hipotansiyon, takipne istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, laboratuvar bulgularından ESH, CRP, prokalsitonin ve kreatinin

değerlerinin yüksekliği ve hemoglobinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir. Ortalama vücut sıcaklığı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum kandidemili hastalarda her zaman lökosit ve ateş görülmeyebileceğini ve lökosit değerleri ve vücut sıcaklığı normalken de klinisyenin mantar enfeksiyonu düşünmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının non-albicans türlerine bağlı kandidemi gelişiminde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamızda antibiyotik kullanımı incelendiğinde meropenem, tigesiklin, vankomisin, daptomisin, linezolid, kolistin, seftriakson, kalitromisin, ornidazol kullanımı kandidemi gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Antifungal kullanımı ve hastanelerde enfeksiyon kontrol stratejilerine bağlı olarak etken kandida türlerinin dağılımı ülkeler ve hatta hastaneler arasında bile değişiklikler gösterebilmektedir. *C. albicans*, kandidemilerin en sık etkeni olmasına rağmen non-albicans kandida türlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır (53,81,82). Kandidemi etkenlerinin tür düzeyinde tanımlanması tedavinin ve prognozun belirlenmesinde klinisyen için çok önemlidir. Günümüzde özellikle *C.albicans*'ın etken olduğu fungal enfeksiyonların sıklığının giderek artması ve ampirik antifungal kullanımı, dirençli suşların ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına sebep olmaktadır (81). kandida enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi genellikle uzun dönem ilaç kullanımını gerektirmektedir ve flukonazol bu amaçla en yaygın kullanılan antifungaldir. Uzun ve tekrarlayan flukonazol tedavisi ile birlikte, diğer antifungallerle karşılaşmanın *C.albicans* izolatlarında direnç problemine sebep olduğu bildirilmiştir (29). Çukurova Üniversitesinde yapılan bir tez çalışmasında flukonazole direnç oranı *C. albicans* için % 2, albicans dışı türler için % 11 olarak belirlenmiştir (75). Ülkemizden Mutlu Sarıgül ve arkadaşlarının (83) yapmış olduğu bir çalışmada kan kültürlerinde üreyen *C. albicans* suşlarının %5.8'i amfoterisin B'ye, %2.9'u flukonazole dirençli olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Karakoç ve arkadaşları (84) kandida türlerinde flukonazol direncini %1, vorikonazole duyarlılığı %100 olarak bulmuşlardır. Gürcüoğlu ve arkadaşları (85) yaptıkları bir çalışmada da kandidemi etkeni 166 kandida türünden tüm *C.albicans* ve *C.tropicalis* suşlarının flukonazole duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada, Yenişehirli ve arkadaşları (86) Tokat'ta yapmış oldukları çalışmada *C. albicans* izolatları için direnç

oranlarını ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol için sırasıyla %32, %34, %21, %14 ve %14 olarak saptanmıştır. Dizbay ve arkadaşları (87) yaptıkları bir çalışmada kandida türlerinde flukonazol ve kaspofungin direncini %5.7, vorikonazol ve amfoterisin-B direncini %3.4 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda *C.albicans*' ta flukonazol ve vorikonazol direnci % 93,6; flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 6,4 olarak saptandı. *C. albicans* için Amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı % 100 iken Amfoterisin B ve kaspofungin direnci saptanmadı. Mutlu Sarıgüzel ve arkadaşlarının (83) yapmış olduğu çalışmada *C. albicans* dışı kandida suşlarının % 8.4'ü amfoterisin B, %1.8'i flusitazine, %7.4'ü flukonazole, %2.8'i vorikonazole dirençli ve %17.7'si flukonazole doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Atalay ve arkadaşları (88) bir çalışmada 97 kandidemi etkeni suşun amfoterisin B'ye duyarlı olduğunu, altı suşta flukonazole doza bağlı duyarlılık ve bir *C. glabrata* suşunda direnç dışında bütün suşların flukonazole duyarlı olduklarını bulmuşlardır. Çok merkezli, uluslararası bir çalışmada *C. albicans* izolatlarında flukonazol direnci %2 civarında seyrederken *C. parapsilosis* izolatlarında %6.9 ve *C. tropicalis* izolatlarında %9 olarak belirlenmiştir (89). Chaudhary ve arkadaşlarının (90) Hindistan'da yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen bütün kandida izolatları amfoterisin B' ye % 100 duyarlı, flukonazol direnci *C. krusei*' de %100, *C.tropicalis*'te %32.6 ve *C. parapsilosis*'te %28.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda *non-albicans Candida* suşlarında flukonazol ve vorikonazol direnç oranı %35.7 ve duyarlılık oranı %64.3 olarak, amfoterisin B direnç oranı %2.4 ve duyarlılığı %97.6, kaspofungin için direnç %7.1 ve duyarlılık %92.9 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda *non-albicans Candida* suşlarından *C. glabrata* için flukonazol ve vorikonazol direnç oranı %30, flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı %70 olarak saptanırken amfoterisin B ve kaspofungin direnci saptanmadı. *C.parapsilosis* için flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 70 iken, flukonazol ve vorikonazol direnç oranı % 30 olarak saptandı. Amfoterisin B ve kaspofungin direnci saptanmadı. *C.tropicalis* için flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 61,5, flukonazol ve vorikonazol direnç oranı %38,5 olarak belirlendi. *C.tropicalis* için Amfoterisin B duyarlılığı % 92,3, direnç % 7,7 olarak ve kaspofungin için direnç saptanmadı. Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda *C. albicans* ve *non-albicans Candida* suşlarındaki flukonazol direnç oranları belirgin olarak daha yüksekti. Bu farklılığın çalışmamızdaki hasta popülasyonunun YBÜ'de takip edilen kritik

hastalardan oluşması ve önceki azol kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca hastanemizde kandida suşlarında direnç oranlarıyla ilgili olarak daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Trakya Üniversitesinde yapılan bir tez çalışmasında kaba mortalite oranı %58 olarak saptanmış olup bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında serimizdeki oran daha yüksektir (60). Ülkemizden Akdoğan ve arkadaşları ise bir çalışmalarında kaba mortalite oranını %66.6 ve 30. gün mortalitesini %58.3 olarak bulmuşlardır (61). Ding ve arkadaşları (76) bir çalışmalarında kandidemili hastalarda 30 günlük mortalite oranını %36.9 olarak saptamışlardır. Kett ve arkadaşlarının (91) yapmış olduğu EPIC II çalışmasında mortalite %42.6 olarak saptanmıştır. Chakrabarti ve arkadaşlarının (77) çalışmasında kaba mortalite oranı %44.7 olarak tespit edilmiştir. Bizim serimizde kandidemiye atfedilen mortalite oranı %72.1 olarak hesaplanmıştır. Literatür verileriyle karşılaştırıldığında bizim serimizdeki mortalite oranı daha yüksekti. Ayrıca çalışmamızda *C.albicans* ile kandidemi gelişenler ile *nonalbicanslar* karşılaştırıldığında mortalite bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak yanık, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter tespit edilmiştir (75). Barchiesi ve arkadaşları (68) İtalya’ da yaptıkları bir çalışmada mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak: ileri yaş; YBÜ’ de veya cerrahi kliniklerde yatış; *C.albicans* veya diğer kandida türleriyle enfekte olmak; septik şok, pnömoni ve akut böbrek yetmezliği varlığı; solid organ tümörü veya kronik akciğer hastalığı varlığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda mortalite süresi üzerine etki eden risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, cerrahi öyküsü, immün supresif kullanımı, aldığı antibiyotikler, foley sonda, santral venöz kateter, periferik venöz kateter, trakeostomi uygulama ve beslenme açısından anlamlı farklılık saptanmazken, kandidemi ve kontrol grubu arasında, nazogastrik sonda ve entübasyon uygulama açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.000$ ) . NG sondası olmayan hastalarda olanlara göre kandidemi riski artmışken, entübe ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda da diğerlerine göre mortalite riski daha yüksek bulunmuştur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir yıllık çalışma süresinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ'lerinde kandidemi sıklığının, kandidemi etkeni olarak tanımlanan kandida türlerinin dağılımının ve antifungal ajanlara karşı duyarlılık paternlerinin belirlenmesi, ayrıca kandidemi gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma süresinde 97 hastaya kandidemi tanısı kondu. O dönem için kandidemi insidansı onbinde 27.3 olarak saptandı. Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak en sık *C.albicans* %48.5 oranında saptanırken, *non albican Candida* oranı %43.2 olarak belirlendi. Kandidemiye atfedilen mortalite oranı %72.1 olarak saptandı. *C.albicans*' ta flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı % 6,4, flukonazol ve vorikonazol direnci % 93,6 olarak, Amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı % 100 ve Amfoterisin B ve kaspofungin direnci saptanmadı. *Non albican Candida* suşlarında flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı %64.3, direnci %35.7; Amfoterisin B duyarlılığı %97.6, direnci %2.4 ve kaspofungin duyarlılığı %92.9, direnci %7.1 olarak belirlendi.

Kandidemi, özellikle immünsupresif hasta popülasyonunda görülmekle beraber YBÜ' leri de ikinci sıklıkta saptandığı yerlerdir. Çalışmamızın yapıldığı YBÜ'lerinden en sık kandida izolasyonu İç Hastalıkları YBÜ'de (%62.9) saptanırken ikinci sıklıkta Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de %19.6 oranında belirlendi. İç Hastalıkları YBÜ' de yatan hastalarda daha fazla oranda altta yatan hematolojik maligniteleri olması ve kemoterapi almaları bu hastalarda daha fazla kandidemi gelişimine sebep olmuştur. YBÜ'lerinde kandidemi gelişimine sebep olan risk faktörlerinden uzun süreli YBÜ yatışı, TPN, çok sayıda antibiyotik kullanımı, hematolojik malignite gibi klinik durumu bozan altta yatan hastalıklar, immünsupresif ve steroid kullanımı, SVK gibi çeşitli invazif işlemler bizim çalışmamızda da kandidemi gelişimine eşlik etmiştir.

Kandidemi, tanı ve tedavisi zor olmakla beraber tedavide gecikilirse de mortalitesi yüksek bir klinik durumdur. Kan kültürlerinde üremenin saptanması çoğu zaman gecikmekte ve bazen üreme olamamaktadır. Bu nedenle kandidemi düşünüldüğünde çoğu zaman ampirik olarak antifungal tedavi başlanabilmektedir.

Çalışmamızda da kan kültüründe üreme öncesi geçen süre ortalama  $17,62 \pm 14,43$  olarak saptandı. Çalışmamızda kandidemi gelişiminde anlamlı bulunan risk faktörlerinden hematolojik malignite bulunması, son üç ayda antifungal kullanımı, steroid/immüsupresif kullanımı, dren bulunması ve parenteral beslenme gibi risk faktörleri çok-değişkenli logistik regresyon analizinde tekrar değerlendirmeye alındığında, dren varlığının kandidemi riskini 14.13 kat, parenteral beslenmenin 6.62 kat ve son üç ayda antifungal kullanımının 7.37 kat arttırdığı bulunmuştur.

Sonuç olarak YBÜ'leri gibi kritik hastaların takip edildiği yerlerde kandidemiye sebep olan etkenlerin tür düzeyinde tanımlanarak antifungal duyarlılığının ortaya konulması tedavinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Hastanemiz antifungal direnç oranları göz önüne alındığında bu durumun hangi sebeplere bağlı olabileceğinin araştırılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca her ne kadar erken tedavi başlansa bile mortalitesi yüksek olan bu enfeksiyonların önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerine uyularak hastanelerde akılcı antibiyotik kullanımına daha fazla önem verilmesi kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Ergüt Sezer B, Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal İnfeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar (2. Baskı). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012:161-173.
- 2) Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, NollaSalas J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: result of the EPCAN observtional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:233-242.
- 3) Tabak F. Yoğun bakım infeksiyonları: Tanımlar ve epidemiyoloji. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). Yoğun Bakım Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005:45-51.
- 4) Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections, *Clin Epidemiol.* 2011;3:175-191.
- 5) Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2009;27:3398-3409.
- 6) Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol.* 2006;55:809-818.
- 7) Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32 Suppl 2:S119-123.
- 8) Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med.* 2009;35:55-62.
- 9) Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, Group CS. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34:292-299.

- 10) Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, *Kocatepe Tıp Derg.* 2013;14(1):17-22.
- 11) Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NE- MIS): variation in rates of candida blood stream infection in seven surgical ICUs and six neonatal ICUs. *Clin Infect Dis.* 1999;29:253- 258.
- 12) Şahiner F, Ergünay K, Özyurt M, Ardiç N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması, *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):478-488.
- 13) Arslan U, Uysal EB, Işık F, Tuncer İ, Fındık D. 2002-2005 yılları arasında kan örneklerinden soyutlanan *Candida* türleri. *İnfeksiyon Dergisi.* 2006;20(3):177-181.
- 14) Yuluğ N. Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002:1777-1784.
- 15) Saniç A. Mantarlar: Genel Mikrobiyolojik Özellikler ve Sınıflandırma. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar (2. Baskı).* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012:9-21.
- 16) Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis.* 43: S3-18, 2006.
- 17) Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; ESCMID EFISG study group and ECMM. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect.* 20 Suppl 3: 76-98, 2013.
- 18) Warnock DW. Superficial, subcutaneous and systemic mycoses. In: Greenwood D, Slack R, Peutherer J, Barer M(eds). *Medical Microbiology (7th ed).* Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2007:596-620.
- 19) Fox CR, Sande MA. *Candida* Türleri (Çev. S. Arıkan). In: Wilson WR, Sande MA (eds). *Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi.* Dündar İH (Çev. Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 734-744.

- 20) Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: part I. epidemiology and diagnosis, *Intensive Care Med.* 2009;35(1):55-62.
- 21) Rex JH, Walsh TJ, Nettleson M, Anaissie EJ, Bennett JE, Bow EJ et al. Need for alternative trial designs and evaluation strategies for therapeutic studies of invasive mycoses, *Clin Infect Dis.* 2001;33(1):95-106.
- 22) Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET), *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1101-1111.
- 23) Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a threeyear analysis, *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):239-244.
- 24) Pullukçu H. Hastane kökenli kan akımı enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Dergisi Hastane Enfeksiyonları Özel Sayısı*, 2010;3:38-39.
- 25) Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009), *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(1):65-69.
- 26) Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(1):45-48.
- 27) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.
- 28) Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi.* 2008;22:270-274.

- 29) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503-535.
- 30) Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:685-702.
- 31) Uzun Ö. Yoğun bakım ünitesinde fungal infeksiyonlara yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2003;3(2):135-144.
- 32) Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S ve ark. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Medical Mycology*.2011 Jan;49(1):26-31.
- 33) Willke A. Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli ne yapılmalı. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007; 21 (Ek):117-122.
- 34) Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt 2. (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2411-2426.
- 35) Büke AÇ. Akciğerin Mantar İnfeksiyonları. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar* (2. Baskı). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012: 79-89
- 36) Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:2656-2671.
- 37) Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, Rubsamen PE: Treatment outcomes in a 10- year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28:185-194.
- 38) Khan FA, Sliam D, Khakoo RA: *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy*. 2007;27;1711-1721.

- 39) Aktaş F. Kandidüri. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; 19-21 Haziran, 2001; Ankara, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 39, 2001:155-158.
- 40) Odabaşı Z. İnvaziv Fungal İnfeksiyonlarda Görüntüleme Yöntemleri ve Serodiagnoz. In: Arman D, Odabaşı Z, eds. Fungal Enfeksiyonlar ve Tedavi. Ankara: Bilimsel tıp Yayınevi; 2009:19-28.
- 41) Tümbay E. Kandida Türleri. Ed: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Öncü Basımevi. Güneş Kitabevi, Ankara 1999:1081-1085.
- 42) Ener B. Candida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. Ankem Dergisi. 2008;22(Ek 2):264-269.
- 43) Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. Clin Microbiol Rev. 24:247-280, 2011.
- 44) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46:327-360.
- 45) Arıkan S, Rex JH. Antifungal Agents. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology (9 th ed). Washington DC, ASM Press, 2007:1949-1960.
- 46) Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. Mayo Clin Proc 86: 805-817, 2011.
- 47) Metin DY. Ekinokandinler ve yeni azoller. İnfeksiyon Dergisi. 2007;21(Ek) :185-187.
- 48) Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. J Med Microbiol. 2006;55:809-818.
- 49) Cornely OA. Aspergillus to zygomycetes: causes, risk faktors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. Infection. 2008; 36 (4): 296-313.

- 50) Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 32:87-91, 2008.
- 51) Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, Chastre JC, Craig WA, Fagon JY et al. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388-441.
- 52) Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. *BMC Infect Dis*. 2005; 5: 22.
- 53) Cheng MF, Yu KW, Tang RB, Fan YH, Yang YL, Hsieh KS, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 48: 33-37.
- 54) Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:485-506.
- 55) Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agent*. 2008;32:83-85.
- 56) Pullukçu H, Metin DY, Taşbakan MS. Yoğun Bakımda Kandidemi Gelişen İki Olguda Anidulafungin Deneyimi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2012;10(4):202-205.
- 57) Pfaller MA, Diekema DJ. International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole susceptibility of blood stream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(Suppl 1):S11-S23.
- 58) Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans Candida* spp. *Crit Care Med*. 2008;36:2034-2039.
- 59) Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Çavuşlu Ş. Yoğun Bakım Ünitelerinde Saptanan *Candida* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojik Özellikleri ve Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri, *Mikrobiyol Bul*. 2008; 42: 451-461.

- 60) Yenigün Koçak B. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: 2010.
- 61) Özlem Akdoğan, Yasemin Ersoy, Çiğdem Kuzucu, Ender Gedik, Funda Yetkin, Türkan Toğal, Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Kandidemi Olgularının Klinik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Araştırılması, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. J Turgut Ozal Med Cent. 2013;20(3):215-219.
- 62) Gerardo Aguilar, Carlos Delgado, Isabel Corrales, Ana Izquierdo, Estefanía Gracia, Tania Moreno et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study, Aguilar et al. BMC Res Notes. 2015; 8:491
- 63) Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med. 2008;34:292–299.
- 64) Chalmers CM, Bal AM. Management of fungal infections in the intensive care unit: a survey of UK practice. Br J Anaesth. 2011;106:827–831.
- 65) Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, Iatta R, Giglio M, Dalfino L, Bruno F, Puntillo F. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). Infection. 2013;41:645–653.
- 66) Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Anesth Analg. 2008;106:523–529.
- 67) Jordá-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, León C, EPCAN Study Group. Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. Mycoses. 2007;50:302–310.
- 68) Francesco Barchiesi, Elena Orsetti, Rosaria Gesuita, Edlira Skrami, Esther Manso. The Candidemia Study Group Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. Infection. 2015 Sep 26.

- 69) Tortorano A, Prigitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana ML, Cavinato S, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection*. 2013;41:655–662.
- 70) Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004–2007. *BMC Infect Dis*. 2010;10:312.
- 71) Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2008–2009). *J Clin Microbiol*. 2011;49:396–399.
- 72) Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:e343–353.
- 73) Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41:645–653.
- 74) 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 (4): 781-788.
- 75) Aysan Akçam E: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik, klinik ve Antifungal Duyarlılık Yönünden İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: 2009.
- 76) Xiurong Ding, Donghui Yan, Wei Sun, Zhaoyin Zeng, Ruirui Su and Jianrong Su, Epidemiology and risk factors for nosocomial Non-*Candida albicans* candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China, *Medical Mycology*. 2015, 53, 684–690.
- 77) Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India, *Intensive Care Med* .2015; 41:285–295.

- 78) Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP et al; AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med.* 2009;37(5):1612–1618.
- 79) Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(3):325–331.
- 80) Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Çakır N, Yüce A: Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital, *Mycoses.* 2006; 49 (2): 134-138.
- 81) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-163.
- 82) Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS, Chee CW. The increased role of non-albicans species in candidaemia: results from a 3-year surveillance study. *Mycoses.* 2010;53(6):515-521.
- 83) Mutlu Sarıgüzel F, Koç AN, Karagöz S. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Maya Türlerinin Vitek 2 Sistemi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıkları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi(Journal of Harran University Medical Faculty).* 2015;12(2):261-268.
- 84) Karakoç E, Yazgı H., Aktaş E. A., Uyanık M. H., . Çeşitli *Candida* Türlerinin iki Farklı Triazole Duyarlılıklarının Mikrodilüsyon Yöntemi ile Araştırılması. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007;39:173-176.
- 85) Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, Sınırtaş M, Evcı C, Akçağlar S et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect* 2010;138:1328-1335.
- 86) Gülgün Yenisehirli; Nermin Bulut; Aydan Yenisehirli; Yunus Bulut, *In Vitro* Susceptibilities of *Candida albicans* Isolates to Antifungal Agents in Tokat, Turkey, *Jundishapur J Microbiol.* 2015; 8(9): e28057.

- 87) Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:114-120.
- 88) Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg.* 2012;28(3):149-151.
- 89) Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1199–1203.
- 90) Chaudhary U, Goel S, Mittal S, Changing trends of Candidemia and antifungal susceptibility pattern in a tertiary health care centre: *Infect Disord Drug Targets.* 2015;15(3):171-176.
- 91) Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in care units: analysis intensive of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39:665-670.

## 8. EKLER

### EK-1:

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYON TANISI ALAN HASTALARIN İZLEM FORMU					
AD- SOYAD:		YAŞ:		CİNSİYET:	
PROTOKOL NO:		YATIŞ TARİHİ:			
YATIŞ TANISI/ ÖN TANI:					
ALTTA YATAN KRONİK HASTALIKLARI:(DM, KBY-DİYALİZ , KOAH, HT, KANSER, KT,TRANS,..)					
ALDIĞI ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ:					
ENFEKSİYON TANISI KONDUĞUNDA TEDAVİNİN KAÇINCI GÜNÜ:					
CERRAHİ ÖYKÜSÜ VAR/YOK:					
SON 3 AYDA ANTİFUNGAL KULLANIMI VAR/ YOK:					
STEROİD VEYA İMMÜNSUPRESİF KULLANIMI VAR/YOK:					
APACHE 2 SKORU:		BESLENME: ENTERAL/ PARENTERAL			
KÜLTÜR ÜREMEDEN ÖNCEKİ YATIŞ SÜRESİ:					
YOĞUN BAKIMA GELMEDEN ÖNCEKİ YATTIĞI KLİNİK VE SÜRESİ:					
SEDASYON VAR/YOK			ÜLSER PROFLAKSİSİ VAR/YOK		
GLASKOW S:					
SANTRAL VENÖZ KATETER		VAR /YOK		SÜRE:	
İDRAR KATETERİ		VAR/YOK		SÜRE:	
PERİFERİK VENÖZ KATETER		VAR/YOK		SÜRE:	
VENTRİKÜLER DRE.KAT.		VAR/YOK		SÜRE:	
ENTÜBASYON		VAR/YOK		SÜRE:	
NAZOGASTRİK TÜP		VAR/YOK		SÜRE:	
DRENLER( TORAX/ ABDOMEN)		VAR/YOK		SÜRE:	
ATEŞ:		NABİZ:		TA:	
KAN GAZI		PH:		PO2:	
WBC:		CRP:		PROKALSİTONİN:	
AST:		ÜRE:		KRE:	
				SS:	
				PCO2:	
				HCO3:	
				SAT:	
				HB:	
				ALT:	
				LDH:	
				NA:	
				K:	
<b>RADYOLOJİ:</b>					
PAAKC GRAFİ:					
TORAX BT /HRCT:					
BATIN USG / BT/MR:					
BEYİN BT:					
PARANAZAL SİNÜS BT:					
ÜREME OLAN KLİNİK MATERYAL:					
İZOLE EDİLEN TÜR ( CANDİDA /KÜF):					
ANTİFUNGAL DUYARLILIĞI:					