



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ERİŞKİN HASTALARDA KANDİDEMİ TEDAVİSİ VE PROGNOSTİK RİSK
FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe Sena ŞİŞMAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ERİŞKİN HASTALARDA KANDİDEMİ TEDAVİSİ VE PROGNOSTİK RİSK
FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe Sena ŞİŞMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Halis AKALIN

Bursa- 2024

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
GİRİŞ	1
1.Epidemiyoloji	2
2. Risk Faktörleri	4
3. Patogenez	5
4. Klinik	7
5. İnvazif Kandidiyazda Tanı	11
5.1 Kandida İdentifikasyonu	14
5.2. Duyarlılık Değerlendirmesi ve Direnç	15
6. İnvazif Kandidiyaz Yönetimi	16
6.1. Antifungal Tedavi	17
6.2. Antifungal Direnç Mekanizmaları	18
7. İnvazif Kandidiyazda Tedavi	19
7.1. Komplike Olmamış Kandidemide Tedavi	20
7.2. Komplike Kandidemide Tedavi	21
8. Mortalite ve Mortalite İçin Risk Faktörleri	23
GEREÇ VE YÖNTEM	25
1. Çalışmanın Şekli	25
2. Verilerin Toplanması	25
3. Tanımlar	25

4. İstatistik	29
5. Mikrobiyolojik Yöntemler.....	30
6. Hasta Seçimi	31
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	68
KAYNAKLAR	81
TEŞEKKÜR.....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	99



KISALTMALAR

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

DM: Diyabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

TPN: Total parenteral nütrisyon

SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi

ECMO: Ekstra korporal membran oksijenizasyonu

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKİ: Kandida kolonizasyon indeksi

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

DTA: Derin trakeal aspirat

TÖF: Trakeoözofageal fistül

ÇİD: Çok ilaca dirençli

HIV: Human immunodeficiency virus

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ECMM: European Confederation of Medical Mycology

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

GGT: Germ tüp testi

MALDI-TOF MS: Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry

EMB: Eozin metilen blue

API: Analytical profile index

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

PCR: Polymerase chain reaction

L-AmB: Lipozomal amfoterisin-B



TABLULAR

- Tablo-1: İnvazif kandidiyaz için risk faktörleri
- Tablo-2: Hematojen ve hematojen olmayan kandida enfeksiyonları
- Tablo-3: Tanı yöntemleri
- Tablo-4: CLSI-EUCAST karşılaştırılması
- Tablo-5: Antifungal tedavi dozları
- Tablo-6: Equal kandida skoru
- Tablo-7A: Dönemlere göre kandidemi oranları
- Tablo-7B: Bölümlere göre kandidemi oranları
- Tablo-7C: Reanimasyon YBÜ'de kandidemi oranları
- Tablo-7D: Genel Cerrahi YBÜ'de kandidemi oranları
- Tablo-8: Kandidemili hastaların demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri
- Tablo-9A: Dönemlere göre türlerin dağılımı
- Tablo-9B: *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin dağılımı
- Tablo-10: Türler göre sepsis oranları
- Tablo-11A: Bölümlere göre türlerin dağılımları
- Tablo-11B: Bölümlere göre *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin dağılımları
- Tablo-12: Kaynaklara göre türlerin dağılımı
- Tablo-13A: Kaynaklara göre sepsis oranları
- Tablo-13B: Bölümlere göre sepsis oranları
- Tablo-14: Genel tedavi değerlendirmesi
- Tablo-14A: Kan kültürü alındıktan sonra tedavi almaya başlayan hastalar
- Tablo-14B: Kandidemi için kan kültürü alındığı sırada antifungal tedavi kullanan hastalar
- Tablo-14C: Breakthrough kandidemiler
- Tablo-15: Ampirik ve hedefe yönelik tedavi karşılaştırması
- Tablo-16A ve Tablo-16B: Kandidemilere eşlik eden bakteriyemiler
- Tablo-17: Kandidemi kaynaklarına göre hastaların demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri
- Tablo-18: Kandideminin ilk gününde sepsis oranlarının değerlendirilmesi

Tablo-19: Kandidemilerde ağır sepsis veya septik şok gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri

Tablo-20: Dönemlere göre genel mortalite oranları

Tablo-21: Kandida türlerine göre 14. ve 28. gün genel mortalite oranları

Tablo-22: Kandidemi kaynaklarına göre 14. ve 28. gün genel mortalite oranları

Tablo-23: Bölümlere göre 14. ve 28. gün mortalite oranları

Tablo-23A: Reanimasyon YBÜ'de 14. ve 28. gün mortalite oranları

Tablo-23B: Genel Cerrahi YBÜ'de 14. ve 28. gün mortalite oranları

Tablo-24: 14. günde mortalite değerlendirmesi

Tablo-25: 28. günde mortalite değerlendirmesi

Tablo-26: 14. gün mortalite analizinde bağımsız risk faktörleri

Tablo-27: 28. gün mortalite analizinde risk bağımsız faktörleri

Tablo-28: Flukonazol ve ekinokandin tedavilerinin karşılaştırılması

Tablo-29: Batın kaynaklı kandidemilerde 14. gün mortalite değerlendirmesi

Tablo-30: Batın kaynaklı kandidemilerde 28. gün mortalite değerlendirmesi

Tablo-31: Primer kandidemilerde 14. gün mortalite değerlendirmesi

Tablo-32: Primer kandidemilerde 28. gün mortalite değerlendirmesi

Tablo-33: Santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde 14. gün mortalite değerlendirmesi

Tablo-34: Santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde 28. gün mortalite değerlendirmesi

Tablo-35: Kaynaklara göre mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri

Tablo-36: Reanimasyon YBÜ'de 14. günde mortalite değerlendirmesi

Tablo-37: Reanimasyon YBÜ'de 28. günde mortalite değerlendirmesi

Tablo-38: Genel Cerrahi YBÜ'de 14. günde mortalite değerlendirmesi

Tablo-39: Genel Cerrahi YBÜ'de 28. günde mortalite değerlendirmesi

Tablo-40: Antifungal duyarlılık çalışılan türler

Tablo-41: Antifungal duyarlılık sonuçları

ŞEKİLLER

Şekil-1: Kandidemi ve invazif kandidiyazın patogenezi

Şekil-2: Antifungal ajanların etki mekanizmaları

Şekil-3: Erken tedavi değerlendirmesi

Şekil-4: Çalışma tasarımı

Şekil-5: Candida türlerinin dağılımları

Şekil-6: Dönemlere göre mortalite seyri



ÖZET

Çalışmamızda erişkin yoğun bakım ünitelerindeki kandidemili hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, antifungal tedavi ve mortalite oranlarını irdeleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda 2004-2023 yılları arasında erişkin yoğun bakım ünitelerinde (Reanimasyon YBÜ, Genel Cerrahi YBÜ, Nöroşirürji YBÜ, Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ, Kardiyoloji YBÜ) kan kültüründe *Candida* spp. üremesi olan hastalar mikoloji laboratuvarı arşivinden tarandı. Hastaların demografik ve klinik verileri hastane elektronik dosya sistemindeki tıbbi kayıtlardan elde edildi. Çalışma süresince 203 hastada 201 üreme olduğu saptandı. Kan kültürü üremesi başka bir klinikte başlayıp YBÜ'de devam eden, COVID-19 tanısı alan, miks üremesi olan, kan kültürü üremesi YBÜ'nün ilk 48 saati içinde olan, 18 yaşın altında olan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 141 hastada kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 2,2 ve 10000 hasta yatış gününde ise 4,1 olarak saptandı. En yüksek insidans Reanimasyon YBÜ'de (1000 hasta kabulünde 14,1 ve 10000 hasta yatış gününe 7,1) tespit edildi. Antifungal tedavi, kandidemi ile ilişkili mortalite ve risk faktörlerinin daha iyi değerlendirmesi için kan kültürü alındıktan sonra en az 48 saat hayatta olan ve en az 48 saat antifungal tedavi alan hastalar üzerinden analiz yapıldı. Mortalite oranları 14. ve 28. gün için sırasıyla %29 ve %45 olarak saptandı. Kandidemi başlangıcında ağır sepsis veya septik şok varlığı, TPN kullanımı, son altı ay içinde KT-RT öyküsü ve hematolojik malignite varlığı 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü iken, kandidemi başlangıcında ağır sepsis veya septik şok varlığı ve TPN kullanımı 28. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Flukonazol ve ekinokandin tedavileri arasında hem 14. gün hem de 28. gün mortalitesi açısından anlamlı fark görülmedi. Ölen hastalarda erken tedavi oranlarının (kan kültürü alındıktan sonraki ilk 48 saat içindeki tedavi) daha yüksek olduğu saptanırken, çok değişkenli analizde erken tedavinin mortaliteye etkisini gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, yoğun bakım ünitesi, erken antifungal tedavi, flukonazol, ekinokandin

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of Candidemia Treatment and Prognostic Risk Factors in Adult Patients

In our study, we aimed to contribute to the literature by investigating the epidemiologic and clinical characteristics, antifungal treatment and mortality rates of patients with candidemia in adult intensive care units. In our retrospective study, patients with *Candida* spp. growth in blood culture in adult intensive care units (Reanimation ICU, General Surgery ICU, Neurosurgery ICU, Thoracic-Cardiovascular Surgery ICU, Cardiology ICU) between 2004 and 2023 were screened from the mycology laboratory archive. Demographic and clinical data of the patients were obtained from the medical records in the hospital electronic file system. During the study period, 201 growths were detected in 203 patients. Patients whose blood culture growth started in another clinic and continued in the ICU, who were diagnosed with COVID-19, who had mixed growth, whose blood culture growth occurred within the first 48 hours of the ICU, who were under 18 years of age and whose data could not be accessed were excluded from the study. In 141 patients included in the study, the incidence of candidemia was 2.2 per 1000 admissions and 4.1 per 10000 hospitalization days. The highest incidence was found in the Reanimation ICU (14.1 per 1000 patient admissions and 7.1 per 10000 patient hospitalization days). For a better evaluation of antifungal therapy, candidemia-related mortality and risk factors, analysis was performed on patients who were at least 48 hours alive after blood culture and received antifungal therapy for at least 48 hours. Mortality rates were 29% and 45% at 14 and 28 days, respectively. The presence of severe sepsis or septic shock at the onset of candidemia, TPN use, history of CT-RT within the last six months and hematologic malignancy were independent risk factors for 14-day mortality, whereas the presence of severe sepsis or septic shock at the onset of candidemia and TPN use were independent risk factors for 28-day mortality. There was no significant difference

between fluconazole and echinocandin treatments in both 14-day mortality and 28-day mortality. While early treatment rates (treatment within the first 48 hours of blood culture) were higher in patients who died, no effect of early treatment on mortality could be demonstrated in multivariate analysis.

Keywords: Candidemia, intensive care unit, early antifungal treatment, fluconazole, echinocandin



GİRİŞ

Dünyada her yıl invazif fungal enfeksiyon kaynaklı yaklaşık üç milyon ölümün olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda artan komorbiditeler ve immünsüpresif tedaviler nedeniyle fungal enfeksiyonların arttığı bilinmektedir. Tüm invazif fungal enfeksiyonların yaklaşık %70'nin kandida kaynaklı olduğu bildirilmiştir (1-3).

Kandida'ların 350'den fazla alt türü tanımlanmışken, bunlardan 15'inin insanda enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hastalık etkenlerinin %90'dan fazlasının *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei* olduğu bilinmektedir (1).

Kandidalar yüzeyel veya sistemik enfeksiyon yapabilir. En ciddi enfeksiyon formunun sistemik (invazif) kandidiyaz olduğu bilinirken, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) verilerine göre invazif kandidiyazın en yaygın formu ise kandidemilerdir (4). Hastaneye yatan hastalarda önemli mortalite nedeni olarak bilinen kandidemiler için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Uzamış antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter, immünsüpresyon ve geçirilmiş abdominal cerrahi varlığı en önemli risk faktörlerindendir (5-6).

Kan kültüründe etkenin üretilmesi tanı için yeterlidir. Ancak kan kültüründe etkenin izole edilme oranı %50 olarak tahmin edilmektedir. Otopsi ile kanıtlanmış invazif kandidiyaz çalışmalarında, kan kültürlerinin duyarlılığı %21 ile %71 arasında değişmektedir (7). Kılavuzlardaki tedavi seçeneklerinde ekinoandinler ilk sırada yer almaktadır. Azol grubu antifungallerin duyarlılık sonuçları dikkate alınarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır (5,6) Genel mortalite oranları yaklaşık %40 olarak belirtilirken bu oran yoğun bakım ünitelerinde %60'lara ulaşabilmektedir. Klinik tablonun ağırlığının kandidemilerde mortaliteyi doğrudan etkilediği bilinmektedir. Septik şoku olan hastalarda mortalite oranlarının %80'nin üzerine çıktığı bildirilmiştir (6,8,9).

Tedavinin süresi kandidemi tablosunun komplike olup olmamasına göre değişmektedir. İzole kandidemilerde negatif kan kültürü görüldükten

sonra iki haftalık tedavi önerilirken, komplike olmuş kandidemilerde tedavi süresinin net sınırları yoktur. Komplike kandidemilerde kaynak kontrolü ve anti-fungal tedavinin birlikte yapılması önerilmektedir. Kandidemi kaynağının belirlenmesi ve kaynak kontrolünün prognoz açısından önemi bilinirken, hastanın klinik ağırlığı ve eşlik eden immünsüpresif durum varlığının da kandidemi seyrini etkilediği gösterilmiştir (5,6,10).

1.Epidemiyoloji

Dünyadaki tüm invazif fungal enfeksiyonların yaklaşık %70'i invazif kandidiyaz (İK) %20'si kriptokokoz ve %10'u aspergillozudur (1,11). CDC verilerine göre kandidiyazın en yaygın formu kandidemilerdir. Klingspor ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir YBÜ çalışmasında da tüm invazif kandidiyaz olguları arasında izole kandidemiler %81,8 oran ile ilk sırada saptanmıştır (12). Kandidemilerin hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardaki kan dolaşımı enfeksiyonlarının sırasıyla en sık dördüncü ve üçüncü etkeni olduğu bildirilmiştir (13,14). Gelir düzeyi yüksek ülkelerde genel popülasyonda kandidemi görülme sıklığı 100.000 kişide ~4 olarak bildirilmektedir (15,16). Hastane yatırılan hastalarda ise kandidemi insidansı 100.000 hasta kabulünde ~100 hasta olarak bildirilirken (17-20), en yüksek insidans yoğun bakım ünitelerinde 1.000 YBÜ kabulünde 2-46 ve 10.000 yatış gününe 3-23,1 arasında bildirilmiştir (15, 21-26).

Dünya verilerinin sunulduğu (76 ülkeden 1265 YBÜ verisi) EPIC-II çalışmasında kandidemi prevelansı 1000 hasta kabulünde 6,9 olarak saptanırken (14), başka bir çok merkezli prospektif çalışmada YBÜ'deki cerrahi geçirmiş hastalardaki kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 9 olarak bulunmuştur (12). Bassetti ve ark. tarafından yapılan farklı Avrupa ülkelerinden 23 YBÜ verisi içeren EUCANDICU çalışmasında ise kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 5,52 olarak bildirilmiştir (20). Fransa'dan bir çalışmada 1000 hasta kabulüne 6,7 olarak bildirilirken, başka bir çalışmada kandidemi insidansı 10000 yatış gününde 3 olarak bildirilmiştir (27,28). İspanya (29) ve İtalya'daki (30) çalışmalarda kandidemi insidansı sırasıyla 1000 hasta kabulünde 19,1 ve 9,9 olarak saptanırken Schroeder ve ark. (31) tarafından yapılan tek merkezli

retrospektif Almanya çalışmasında ise kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 4,8 olarak bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmalar 2008 ve 2020 yılları arasında yayımlanmıştır.

Ülkemizde Yapar ve ark. (26) tarafından yapılan bir çalışmada YBÜ'deki kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 12,3 (23,1/10000 yatış günü) olarak bildirilirken, Tigen ve ark. (32) tarafından yapılan başka bir çalışmada YBÜ çalışmasında kandidemi insidansı 1,76 (1000 YBÜ kabulünde) olarak saptanmıştır. Horasan ve ark. (33) tarafından yapılan tek merkezli 6 yıllık retrospektif çalışmada kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 41,4 olarak bildirilirken, Dizbay ve ark. (34) tarafından yapılan başka bir retrospektif çalışmada kandidemi insidansı 1000 hasta kabulünde 39,1 (28/10000 yatış günü) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan yukarıdaki çalışmalar 2010 ve 2017 yılları arasında yayımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda baskın türler arasında farklılık görülmekle beraber en sık görülen tür *Candida albicans*'dır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzeybatı Avrupa'da, en yaygın ikinci tür genellikle *C. glabrata*'dır. Güney Amerika, Güney Avrupa, Hindistan ve Pakistan'da *C. parapsilosis* veya *C. tropicalis* ikinci sırada yer almaktadır (35-37). *Candida krusei*, beş ana kandida türü arasında en az görülendir ve en sık, altta yatan hematolojik maligniteleri olan ve flukonazol profilaksisi almış hastalarda görülmektedir (38).

Dünyada *C. albicans* %36-%70 oranla ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde yapılan kandidemi çalışmalarında *C. albicans* oranı %37-%58 arasında belirtilirken, *C. parapsilosis* ikinci sırada görülmektedir (39-41). Kazak ve ark. tarafından yapılan 17 yıllık retrospektif çalışmada *C. albicans* ilk sırada saptanırken, *C. parapsilosis* ikinci sırada bulunmuştur (41). Önal ve ark. (42) tarafından yapılan retrospektif çalışmada ise *C. albicans* yine ilk sırada iken, *Candida tropicalis* ikinci sırada tespit edilmiştir. Alp ve ark. (43) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *C. albicans* ilk sırada yer alırken *C. parapsilosis* ikinci sırada saptanmıştır. Ergon ve ark. (40) tarafından yapılan altı yıllık çok merkezli retrospektif bir çalışmada da en sık saptanan tür *C. albicans* olarak bulunurken, bir merkez haricindeki tüm merkezlerde ilk sırada saptanan kandida olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada ikinci sırada *C. parapsilosis*, üçüncü ve

dördüncü sırada sırasıyla *C. glabrata* ve *C. tropicalis* saptanmış ve *C. parapsilosis*'in son yıllardaki artış oranına dikkat çekilmiştir (40). Kutlu ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada da benzer şekilde *C. albicans* ilk sıradayken, onu sırasıyla *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın izlediği görülmüştür (44). Özel ve ark. (45) tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada en sık bildirilen tür *C. parapsilosis* iken, Konya'dan tek merkezli retrospektif bir çalışmada (46) da benzer şekilde *C. parapsilosis* ilk sırada saptanmıştır.

Yaygın antifungal direnci nedeniyle küresel bir tehdit olan *C. auris* insidansı ise bölgeler arasında değişiklik gösterirken, Türkiye dahil tüm dünyada her geçen gün bildirimi artmaktadır (47-49). Dirençli bir izolat olması nedeniyle yönetimi zor olan *Candida auris*'te ve tüm kandida türlerinde azol ve ekinokandinlere direnç oranlarının arttığı da bildirilmektedir (13,50).

2. Risk Faktörleri

Kandida enfeksiyonları için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. CDC verilerine göre diyabetes mellitus (DM), konjenital ve edinsel immün yetmezlik sendromları, maligniteler, kemoterapi ve radyoterapi, immünsüpresif tedaviler risk faktörü kabul edilmektedir (3,5,6).

İnvazif kandidiyaz için ise tanımlanan en önemli risk faktörünün yoğun bakım yatışı olarak belirtilmekle beraber, santral venöz kateter varlığı, immünsüpresyon, parenteral beslenme, daha önce antibiyotik kullanımı ve yoğun kandida kolonizasyonu risk faktörleri arasındadır (5). Kandida kolonizasyonu kandida kolonizasyon indeksi (KKİ) ile değerlendirilir. Kültür pozitif bölge sayısının kültür yapılan bölge sayısına oranı ile hesaplanır. Oranın $>0,2$ büyük olması fungal kolonizasyon olarak tanımlanırken, $>0,5$ olması yoğun kolonizasyon olarak tanımlanır. Düzeltilmiş kandida kolonizasyon indeksinde (düzeltilmiş KKİ) kandida kolonizasyonunun derecesi ve yoğunluğu hesaba katılır. Düzeltilmiş KKİ yoğun üreme saptanan vücut bölge sayısının, kandida üremesi saptanan bölge sayısına oranının KKİ ile çarpımı sonucunda elde edilir. Dü-

zaltılmış KKI >0,4 olmasının invazif kandidiyaz açısından riskli olduğu gösterilmiştir (51). İnvazif kandidiyaz gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: İnvazif kandidiyaz için risk faktörleri (5)

Erişkinler
Yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış
Yüksek APACHE-II skoru
Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Santral venöz kateter
Parenteral nütrisyon
Yoğun kandida kolonizasyonu (KKI>0,5 ve Düzeltilmiş KKI >0,4)
Nötropeni
Diyabetes mellitus
İmmünsüpresif ilaç kullanımı
Kanser, kemoterapi, radyoterapi
Akut pankreatit
Geçirilmiş abdominal cerrahi
Birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu
Yenidoğan ve çocuklarda (erişkinlerdeki risk faktörlerine ek olarak)
Prematürelilik
Düşük Apgar skoru
Konjenital malformasyonlar

3. Patogenez

Kandida enfeksiyonlarının patogenezinde etken ve konağa ait faktörler bir arada yer alır. Konaktaki doku ve mukozal bütünlüğünün bozulması, floranın değişmesi ve immün yanıtın bozulması ile kandidalardaki adezyon ve invazyona aracılık eden her türlü virülans faktörü (fenotipik değişim, morfolojik dimorfizm, çeşitli adezyon molekülleri, hidrolitik enzimler, katalaz, süperoksit dismutaz, ısı-şok proteinleri ve biyofilm oluşumu) patogenezde rol almaktadır (52).

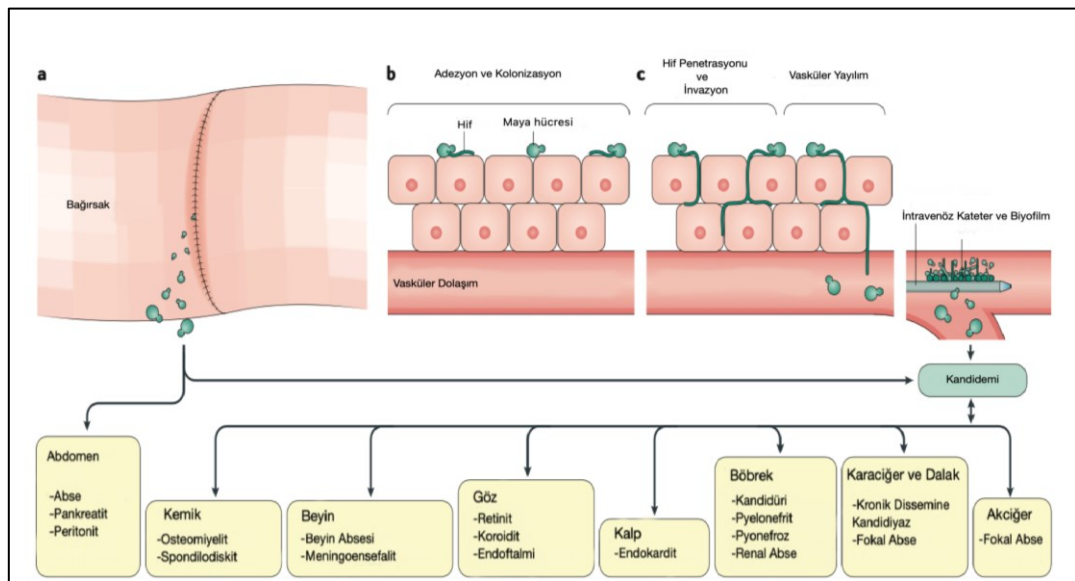
Kandidaların cilt, gastrointestinal ve genitoüriner sistem normal florasının üyesi olduğu bilinirken solunum sisteminde de kolonize olduğu gösterilmiştir (53). Sağlıklı bireylerde kolonizasyon oranları %50-%60 arasında değişirken hastanede yatan hastalarda bu oran %80'lere çıkabilir (5,22,54). Normal koşullar altında sağlıklı bireyler ve kandida türleri arasında kommensal birliktelik bulunurken, mukozal mikrobiyotadaki değişiklikler veya konak bağışıklığının zayıflaması sonucunda bu birliktelik fırsatçı birlikteliğe dönüşür (55).

Esas olarak üç önemli durumun bu değişikliğe yol açtığı bilinmektedir (Şekil-1).

İlk ve en önemli faktör, *Candida* spp. bağırsak kolonizasyonunun artmasına neden olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli ve/veya tekrarlanan kullanımıdır. Antibiyotikler kandida türleri için bakterilere göre seçici bir avantaj sağlar. Çünkü bağırsak mikrobiyota türleri, mukozadan kandida türlerine karşı koruyucu faktörlerin salınımını indükler. Bu mikrobiyota türlerinin antibiyotikler tarafından ortadan kaldırılması bu koruyucu faktörleri ortadan kaldırır ve *Candida* spp. oranında artışa neden olur.

İkincisi, gastrointestinal ve kutanöz bariyerlerdeki geçirgenlik artışıdır. Sitotoksik kemoterapi ile indüklenen mukozit ve gastrointestinal bariyerlerde cerrahi ya da perforasyon kaynaklı hasar ile kan dolaşımına geçiş görülebilirken, kutanöz bariyerlerde ise santral venöz kateterler nedeniyle translokasyonlar görülmektedir.

Üçüncüsü ise kemoterapiye bağlı nötropeni, kortikosteroid tedavisi gibi iyatrojenik immünsüpresyon veya HIV/AIDS (insan immün yetmezlik virüsü/edinilmiş bağışıklık yetmezlik sendromu) gibi edinisel immün yetmezlik yaratan durumlardır. Bu durumlarda hem immün yanıtının bozulması nedeniyle kandida klirensi azalır, hem de dolaşımdan karaciğer, dalak, böbrek, kalp ve beyin gibi organlara *Candida* spp. invazyonu kolaylaşır (55).



Şekil-1: Kandidemi ve invazif kandidiyazın patogenezi (3)

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların çoğu, benzer risk faktörlerini paylaştıklarına rağmen invazif kandidiyaz gelişmeyebilir. Benzer klinik ve mikrobiyolojik risk faktörlerine sahip hastalar arasında klinik sonucun önemli ölçüde değiştiği bilinmektedir. Bu durumdan bireysel immünogenetik farklılıkların sorumlu olduğu, farklı polimorfizmlerde kandidiyaza karşı yüksek duyarlılık veya kandidiyazdan korunma görülebileceği gösterilmiştir (54,56,57). Kandidemiye genetik duyarlılığın değerlendirildiği bir genom çalışmasında üç yeni lokus tanımlanmış olup (CD58, LCE4A-C1orf68 ve TAGAP), kandidemi riskinin tanımlanan bu lokuslardan iki veya daha fazlasını taşıyanlarda taşımayanlarda göre 19 kat arttığı gösterilmiştir (58).

4. Klinik

İnvazif kandidiyaz için spesifik bir klinik semptom veya bulgu yoktur. Bu nedenle, antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan, açıklanamayan ateşi ve bilinen risk faktörleri olan tüm hastalarda akla getirilmelidir. İnvazif kandidiyazın zamanında ve uygun tedavisi iyi prognoz için en önemli anahtardır. Çalışmalarda etkili antifungal tedavideki gecikmenin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (59,60).

Dünya çapında mantar enfeksiyonlarının en yaygın etkeni oldukları bilinen kandidalar, yüzeysel (mukokutanöz) ve sistemik (invazif) olarak iki farklı klinikle hastalık yapabilirler. En sık görülen formu yüzeysel kandidiyazdır. Yüzeysel kandidiyaz mukozal, kutanöz ve tırnak kandidiyazı olarak olarak üç farklı şekilde ortaya çıkabilir. Sistemik (invazif) kandidiyaz ise derin veya organ tutulumu olmayan kandidemi (izole kandidemi), derin veya organ tutulumu ile birlikte olan kandidemi ve kandideminin eşlik etmediği derin yerleşimli kandidiyaz olarak üç formda görülür. Sistemik(invazif) kandidiyaz yüzeysel kandidiyaza göre daha az görülür. Bununla beraber kandida enfeksiyonlarının en ciddi formudur. Mortalite oranları %35-%60 arasında değişmektedir (7,61). Kandida enfeksiyonları hematogen yayılımı olan ve olmayanlar olarak da değerlendirilebilir (22) (Tablo-2).

Tablo-2: Hematojen ve hematojen olmayan kandida enfeksiyonları (22)

<u>1-Hematojen Kandida Enfeksiyonları</u>
Kandidemi
Endoftalmi
Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar
Septik tromboflebit
Endokardit
Artrit
Osteomyelit
Spondilodiskit
Menenjit
Piyelonefrit
Pulmoner kandidiyaz
Hepatosplenik kandidiyaz (Kronik diseminan kandidiyaz)
<u>2-Hematojen Olmayan Kandida Enfeksiyonları</u>
<u>Yüzeyel Enfeksiyonlar</u>
Kutanöz kandidiyaz
Orofarengeal kandidiyaz
Vajinit
<u>Derin Yerleşimli Enfeksiyonlar</u>
Özofageal kandidiyaz
Sistit
Peritonit
Trakeit/bronşit

İnvazif kandidiyaz klinik formları eşlik eden komplikasyon varlığına göre de tanımlanmaktadır. Komplike olmayan kandidemi veya izole kandidemi varlığı, diseminan yayılım ya da apse varlığı olmaması olarak tanımlanırken; komplike kandidemi abdominal apse ya da eşlik eden derin organ tutulumu olarak tanımlanır. Kandideminin komplike olup olmaması tedavi süresi kararı açısından önemlidir (5).

İnvazif kandidiyazda en sık tutulan organlar karaciğer, dalak, göz ve kalp olarak bilinmektedir. Ancak santral sinir sistemi, akciğerler, osteoartiküler tutulum ve böbrek tutulumu da görülebilmektedir (3). Derin organ tutulumu olan kandidiyazda en önemli nokta her zaman kandidemi ile seyretmeyeceğinin bilinmesidir. Bu durum tanıda zorluğu beraberinde getireceğinden klinik şüphe oldukça önemlidir.

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıtız ateş -genellikle tek belirti- uzamış santral venöz kateterizasyon, eşlik eden risk faktörü varlığı (abdominal cerrahi, immünsüpresyon vs.) veya organ tutulumu varlığında invazif

(sistemik) kandidiyaz akla getirilmelidir. Ateş dışında belirgin fizik muayene bulgusu olmamakla beraber makronodüler cilt lezyonları (~%10-%20), kandida kaynaklı koriyoretinit ve endoftalmi (~%5), septik şok (hipotansiyon, taşikardi, taşipne) görülebilir.

Bir veya daha fazla kan kültüründe kandida üremesi (kandidemi) invazif kandidiyazın en sık görülen formudur (12). Kan kültüründen kandida izole edilmesi her zaman ciddiye alınmalı ve uygun tedavi ve girişimler (örneğin santral venöz kateterin çıkarılması) hızlıca uygulanmalıdır. İzole kandidemi ve kandidemiyle seyreden derin yerleşimli kandidiyazda kan kültüründe kandida üremesi yaklaşık %75 oranında olduğu tahmin edilirken, tüm invazif kandidiyaz olgularının %50 sinde kan kültüründe üreme saptandığı bildirilmektedir (7). Dolayısıyla kan kültüründeki kandida üremesinin bir buz dağının görünen yüzü olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Nötropenik hastalarda görülen kandidemiler akut ve kronik dissemine kandidiyaz (hepatosplenik kandidiyaz) olarak adlandırılır. Akut dissemine kandidiyaz, daha çok sitotoksik kemoterapiye veya altta yatan hematolojik maligniteye bağlı nötropeni gelişen hastalarda görülmektedir. Nötropenik hastaların çoğu invazif kandidiyazın bu formunun önemli bir klinik bulgusu olan eritematöz veya hemorajik, palpe edilebilen bir döküntüye sahiptir ve bu lezyonlar küçük damarlardaki vaskülitte bağlı ortaya çıkmaktadır (62). Kronik Dissemine Kandidiyaz (hepatosplenik kandidiyaz), kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen ve nötropenik dönemde invazif kandidiyazı olan hastalarda ortaya çıkar. Nötropeniden çıkış döneminde bu hastalarda subfebril ateş, sağ üst kadranda ağrı, sıklıkla ağrılı bir hepatomegali, splenomegali ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde artış mevcuttur. Radyolojik olarak karaciğer, dalak, böbrek veya nadiren akciğerlerde birden fazla fokal lezyonlar vardır. Bu klinik tabloların yanı sıra endokardit, vertebral osteomyelit veya endoftalmi görülebilir. Daha nadir olarak menenjit, septik artrit, tenosinovit, izole olarak böbreklerin tutulumu ve pnömoni de saptanabilir (62).

Kandidaya bağlı pnömoni bağışıklığı baskılanmış hastalarda bile nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Kanseri varlığında, nötropenide, kemoterapi alan-

larda, hematolojik malignitesi olanlar veya organ transplant hastalarında gelişen kandida pnömonisi immün sistemde ciddi bir baskılanmaya işaret etmektedir. Uzun süreli steroid kullanan hastalar da bu yönden artmış bir riske sahiptirler. Ayrıca belirgin immün yetmezliği olmayan ancak kronik parankimal hasarı olan hastalarda da görülebilir (63-65). Patogenezinde 2 farklı yol mevcuttur. Birincisi kolonize olmuş kandidaları içeren orofarenks içeriğinin aspirasyonudur (primer pnömoni) ve nadir olarak oluşur. İkincisi ve daha sık görüleni ise, hematojen yol ile yayılan kandidaların akciğerde ve aynı zamanda diğer birçok organda lezyonlar oluşturmalarıdır. *Candida* spp. immünsüprese hastalarda oluşan pnömonilerde sıklıkla ayırıcı tanıda düşünülmesine karşın, kesin tanısı kolay değildir ve histopatolojik olarak doğrulamayı gerektirir. Genel olarak bakıldığında solunum yollarının *Candida* spp. ile kolonizasyonu gerçek kandida pnömonilerinin her iki formuna göre (hematojen yolla oluşan pnömoni veya orofarenks içeriğinin aspirasyonu ile oluşan primer pnömoni) daha sık görülen bir durumdur. Bu nedenle solunum yolu örneklerindeki kandida üremelerinin dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir (66).

Pulmoner kandidiyazda fokal bir infiltrasyon, hematojen yayılım gösteren hastalarda diffüz bilateral miliyer yayılım veya nadir olarak aspergillomadan ayırt edilemeyen bir mantar topu şeklinde ortaya çıkabilir. Diğer belirti ve bulgular; öksürük, ateş, solunum sıkıntısı ve bazen hemoptizidir. Primer kandida pnömonilerinde en önemli klinik belirtiler ateş ve taşipne olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı olabilir. Radyolojik tanıda bilgisayarlı tomografi, akciğer grafisinden daha duyarlıdır. Yaygın infiltrasyonlarda bronkoalveolar lavaj örneğinin incelemesi tanıya yardımcı olabilir (67,68).

Kandidemili hastaların %15'inde hafif oküler tutulum görülürken, bunların %1-2'sinde görmeyi tehdit eden endoftalmi geliştiği bildirilmiştir. Kandidemili tüm hastalarda, tedavinin başlamasından sonraki ilk hafta içinde deneyimli bir klinisyen tarafından fundoskopik muayene yapılması önerilmektedir. Nötropenik hastalarda, fundoskopik muayenenin nötrofil sayısı düzelene kadar ertelenmesi önerilmektedir. Çünkü inflamatuvar retinal ve koroid değişikliklerin nötropeni dönemlerinde tespit edilemeyebileceği vurgulanmaktadır (5, 69).

Endokardit, kandideminin nadir görülen bir komplikasyonudur. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzu uygun antifungal tedaviye rağmen devam eden kandidemisi olan hastalarda ekokardiyografi önerirken, Avrupa kılavuzları risk profilinden bağımsız olarak kandidemili tüm hastalarda ekokardiyografi önermektedir (5,6,70). Mevcut öneriler yüksek kanıt düzeyinde olmamakla birlikte literatürde risk faktörü olmayan kandidemili hastalarda yapılan ekokardiyografik değerlendirme ile kardiyak tutulum olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (71). Dissemine kandidiyaz tanılı hastalarda göz tutulumu ve kardiyak tutulumla beraber cilt lezyonları ve karaciğer metastazları da görülebilir (22,54,72,73).

5. İnvazif Kandidiyazda Tanı

Mortalite oranları ve erken tedavinin önemi bilinmekle birlikte invazif kandidiyaz tanısını koymak oldukça zordur. Çünkü semptomlar sıklıkla özgül değildir. İnvazif kandidiyazlı olguların ancak %50'sinde kan kültürleri pozitif ve olguların %15-40'ında tanı antemortem kesinleşir (62,74,75). Kan ve diğer steril vücut bölgeleri dışındaki kültürlerin tanıda duyarlılığı düşüktür ve enfeksiyonun geç döneminde pozitif sonuç verebilirler (51). Kan kültürü, invazif kandidiyaz tanısı için altın standarttır. Örneklem sıklığına ve alınan kan hacmine bağlı olarak duyarlılık değişebilir. Kanıtlanmış invazif kandidiyazda kan kültürü pozitiflik oranları %21-71 arasında değişmektedir. Kandidemi kliniği olmasına rağmen kültür negatif hasta oranları yaklaşık %50 olarak tahmin edilirken, bu gruptaki hastaların tanınması için ek tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (7).

Kandideminin eşlik etmediği invazif kandidiyazda ise tanının intraabdominal veya intratorasik bölgeler gibi normalde steril olan bölgelerdeki pozitif kültür ve/veya pozitif histopatoloji sonucuyla koyulabileceği belirtilmektedir. Normalde steril olan bölgelerden veya yeni yerleştirilen drenlerden (son 24 saat içinde) alınan klinik örneklerin hem mikrobiyolojik hem de histopatolojik inceleme ile değerlendirilmesi önerilmektedir (76).

Klasik yöntemlerden kültür ve mikroskopik değerlendirmenin *Candida* spp.'nin tespiti için fayda sağlayabileceği bilinmektedir (3). Mikroskopik yöntemler sık kullanılmamakla beraber, numunenin ön değerlendirmesinde faydalı olabilir. Bununla beraber subjektif olması nedeniyle yararı kısıtlıdır. Kan ve steril vücut sıvılarından yapılabilen kültür örneklerinden tür ve duyarlılık değerlendirmesinin yapılabilmesi avantaj sağlarken, test sonucunun geç alınması (üreme süresi 2-3 gün arasında değişmekle birlikte 5-6 günü bulabilir), numunenin az alınması ve seçici olmayan kültür şişesi kullanımlarında duyarlılığın azalması dezavantaj olarak kabul edilmektedir (7).

Beta glukan testi ağır kolonizasyon varlığı, abdominal cerrahi öyküsü, antibiyotik kullanımı (piperasilin-tazobaktam veya amoksisilin-klavulanik asit), hemodiyaliz, immünglobülin veya albümin replasmanları veya şiddetli mukozit nedeniyle yanlış pozitif olabilir (77-79). Dışlama kriteri olarak kullanılması önerilmektedir. Tanısal amaçlı kullanımının yalnızca riskli gruplarda ve mümkünse farklı testlerle yapılması (duyarlılık ve özgüllüğü artırmak için) önerilmektedir (80).

PCR testleri ise hızlı sonuç vermesi ile avantajlıdır. Ancak pahalı olmaları ve düşük düzeydeki maya yükünde azalan duyarlılık oranları nedeniyle kullanımı zorlaşmaktadır (81). Farklı tanı seçeneklerinin kombinasyonunun daha erken ve daha hassas tanıyı kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (Tablo-3) (3).

Tablo-3: Tanı Yöntemleri (3)

Tanısal Test	Örnek	Avantaj	Dezavantaj
Fungal kültür	Kan Doku ve steril vücut sıvıları	Tür ve duyarlılık tanımlaması sağlar. Tür ve duyarlılık tanımlaması sağlar.	Yavaş (medyan tespit süresi 2-3 gün) Özellikle yüksek hacim (≥ 60 ml) ve mantar kültürü şişesi kullanılmıyorsa optimal olmayan duyarlılık mevcuttur. Numunenin uygun şekilde alınması ve seçici ortam gereklidir. Optimum performans için en az 3 gün inkübasyon
Mikroskopi	Beyin omurilik sıvısı ve steril vücut sıvıları	Özellikle floresan parlatici boyama kullanılıyorsa son derece hassastır.	Seçici ortam yok Floresan parlatici boyama olmadığında daha düşük hassasiyet
Histopatoloji	Doku ve steril vücut sıvıları	Doku invazyonu ve inflamasyonun değerlendirilebilmesini sağlar.	Seçici ortam yok Floresan parlatici boyama olmadığında daha düşük hassasiyet
Mannan-antimannan tespiti	Serum, plazma (EDTA), beyin omurilik sıvısı	Kombine antijen-antikor testleri artmış tanısal duyarlılık ile ilişkilidir. (Yenidoğanlarda -herhangi bir örnekte- ve beyin omurilik sıvısında antijen testi yeterlidir.)	Yoğun kandida kolonizasyonunda yanlış pozitifliğe neden olabilir.
β -D-Glukan tespiti	Serum, plazma (EDTA)	Mantarlar için genel biyobelirteçtir.	Yanlış pozitiflik görülebilir. Kandida türleri ve diğer mantarlar arasında ayırım yapılamaz.
PCR	Kan (EDTA)	Hızlı bir testtir ve bazı testler FDA onaylıdır.	Pahalı

Steril bölgelerdeki kandida üremelerinin hastalık etkeni olması açısından değerlendirilmesi gerekirken, steril olmayan bölgelerdeki üremelerin kolonizasyon ihtimalinin daha ön planda tutulması gerekmektedir (3). Ancak hastanın özellikli bir durumu var ise risk faktörleri ve klinik durumu ile birlikte etken ya da kolonizasyon ayırımının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (61). Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ) $\geq 0,5$ olması (yoğun kolonizasyon) artmış invazif kandidiyaz riski ile ilişkili bulunmuş iken (82-84), nötroopenik olmayan hastalarda yapılan ve kandida kolonizasyonuna göre ampirik antifungal tedavi verilen plasebo kontrollü bir YBÜ çalışmasında mortalitede açısından fark olmadığı gösterilmiştir (85).

Pittet ve ark. tarafından geliştirilen kolonizasyon indeksi (kandida üremesi olan anatomik bölge sayısı/kültür alınan anatomik bölge sayısı), kolonizasyon ile enfeksiyonun ayırımında cerrahi geçirmiş kritik hastalarda yararlı bulunmuştur (51). Eşik değer 0,5 olarak alındığında, kolonizasyon indeksinin 0,5 veya daha yüksek olmasının kandidiyaz hastasını daha doğru olarak saptadığı gösterilmiştir. İnvazif kandidiyazı olan tüm hastaların enfeksiyon öncesinde bu eşik değere ulaştığı bildirilmiştir (51).

Blumberg ver ark. (86) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada rektal ve üriner kolonizasyonunun daha sonra gelişebilecek invazif kandidiyaz açısından riski artırmadığı gösterilmişken, YBÜ'de takip edilen nötropenik olmayan hastalarda yapılan başka bir çalışmada solunum yolu veya sindirim sistemi (boğaz veya mide aspiratı) kolonizasyonunun veya *C. albicans* dışı kandida kolonizasyonunun invazif kandidiyaz için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (87). Cerrahi yoğun bakım ünitesinde yapılan bir başka çalışmada ise rektum veya ostomi drenajı kültürü veya idrar ve/veya trakeal aspirat kültürü negatif olan hastalarda invazif kandidiyaz gelişmediği gösterilmiştir (88).

Bu çalışmalara bakıldığında görülen ve akılda tutulması gereken nokta, klinik olarak önemli herhangi bir bölgedeki kandida kolonizasyonu bir hastalık değil risk faktörüdür. Buna karşın invazif kandidiyaz açısından risk altındaki hastada kandida kolonizasyonunun olmaması ise büyük olasılıkla invazif kandidiyaz olmadığını desteklemektedir (22). Yapılan çalışmalarda kolonize olan suşlar ile enfeksiyona neden olan suşların önemli bir kısmının aynı olduğu gösterilmiştir (86,89).

5.1 Kandida İdentifikasyonu

Kandida tanımlanmasında fenotipik metodlar, kromojenik bazlı sistemler, hızlı tanımlama sistemleri, otomatize sistemler, moleküler yöntemler ve modern metotlar kullanılmaktadır (90).

Fenotipik yöntemlerde germ tüp testi (GTT), klamidospore oluşumu, karbon asimilasyon testi ve karbonhidrat fermantasyonu kullanılmaktadır. Kromojenik sistemlerde, farklı substratların enzimatik faaliyet sonunda farklı son ürün oluşturması ve farklı kolonilerde bu son ürünün farklı renk ile diğerlerinden ayırt edilmesi prensibine dayanmaktadır. Hızlı tanımlama sistemleri aslında geleneksel fenotipik yöntemlere (şeker asimilasyonu, germ tüpü ve klamidospore oluşumu testleri) dayanmaktadır. Bu yöntemleri öne çıkaran nokta nispeten daha kolay, hızlı ve ucuz olmasıdır. API sistemleri en iyi bilinen hızlı tanı sistemlerindendir. Otomatize sistemlerden en bilineni VITEK sistemidir.

Bu yöntemle çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar ve bazı floresan bazlı metodlar kullanılarak hızlı tür tanımlaması yapılabilir (90).

Moleküler yöntemler, DNA temelli olmayan (enzim elektroforezi) ve DNA temelli teknikler olarak ikiye ayrılır. En önemli dezavantajları pahalı olmaları iken, çalışmaların daha çok *Candida albicans* için yapılmış olması da bir diğer dezavantaj kabul edilmektedir (91).

Modern metotlarda ise MALDI-TOF MS ve genom analizi yer almaktadır. MALDI-TOF MS, hızlı, uygun maliyetli, güvenilir ve güçlü bir tanımlama yöntemidir. *Candida* tanımlamasında güvenilir olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (92-94).

5.2. Duyarlılık Değerlendirmesi ve Direnç

Kandidemi tanısı doğrulandıktan sonra, tanımlanan türlerin duyarlılık profilini oluşturmak önemlidir. Kandidalarda direnç intrinsik (*C. krusei*'deki flukonazol direnci) veya edinilmiş (*C. glabrata*'daki ekinokandin direnci) olabilir. Birçok mikroorganizma için var olan direnç problemi kandidalar için de mevcuttur. Birçok bölgede antifungal direnç oranları endişe verici düzeyde iken, CDC verilerine göre *Candida auris* başta olmak üzere *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* için yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Artan antifungal profilaksi, uzamış tedavi süreleri ve dirençli suş oranlarının artmasının birbirini tetiklediği belirtilmektedir (95,96).

Ülkemizde kandidemi izolatlarının invitro direnç oranlarının bildirildiği Arıkan-Akdağlı ve ark. tarafından 1997-2017 yılları arasındaki 1997 suşun değerlendirildiği çok merkezli çalışmada *Candida parapsilosis*'de flukonazol direnci %7,7 saptanırken, *Candida glabrata* için flukonazol direnci %0,9 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki suşların hiçbirinde ekinokandin direnci saptanmamıştır (97).

Bununla birlikte son yıllarda *C. glabrata* için artmış ekinokandin direnç oranları bildirilmektedir (98-101). Lokal epidemiyolojik veriler dikkate alındığında Türkiye'de *C. glabrata* için ekinokandin direncinin yüksek olmadığı bilinmekle birlikte (97), Sığ ve ark. (103) tarafından FKS mutasyonu olan ekinokandin dirençli *C. glabrata* bildirilmiştir (102). Türkiye'den başka bir çalışmada

C. glabrata için flukonazol minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin arttığı, ekinokandin ve azollerle tedavide başarısızlıkların olduğu ve yakın gelecekte azol ve muhtemel ekinokandin direnci açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Genel olarak azol duyarlılığı ile bilinen *C. parapsilosis* için ise artan azol direnç oranları bildirilmektedir (104,105).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST), birçok türde antifungal duyarlılık değerlendirilmesi için klinik eşik değerler ile referans standart aralıklar geliştirmiştir (106,107). Tablo-4'te CLSI ve EUCAST karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo-4: CLSI-EUCAST karşılaştırılması (3)

TEST	Sınır değeri okunması	Direnç Tespiti			Avantaj	Dezavantaj
		Ekinokandin	Azol	Amfoterisin-B		
EUCAST	Otomatize	Kolay	Kolay	Kolay	Karışık kültürlerin test edilmesi halinde bildirilen en dirençli mikroorganizmadır. Büyüme inhibisyonu spektrofotometre ile büyüme kontrolünün yüzdesi olarak ölçülebilir. Objektif sınır değeri okunması vardır.	Tüm antifungaller için sınır değeri mevcut değildir. Çoğu laboratuvar test prensiplerine aşına değildir. ELİSA okuyucusu gerektirir. Amfoterisin-B MİK'leri dar bir konsantrasyonda kümelenme eğilimindedir. (Bu durum dirençli suşların ayılmasında zorluklara neden olur.)
CLSI	Gözlemsel	Kolay	Yavaş büyüyen izolatlar için zordur.	Kolay	Karışık kültürlerin test edilmesi halinde bildirilen en dirençli mikroorganizmadır. Büyüme inhibisyonu spektrofotometre ile büyüme kontrolünün yüzdesi olarak ölçülebilir.	Tüm antifungaller için sınır değeri mevcut değildir. Çoğu laboratuvar test prensiplerine aşına değildir. Sınır değeri okunmasında subjektiflik vardır. Amfoterisin-B MİK'leri dar bir konsantrasyonda kümelenme eğilimindedir. (Bu durum dirençli suşların ayılmasında zorluklara neden olur.)

6. İnvazif Kandidiyaz Yönetimi

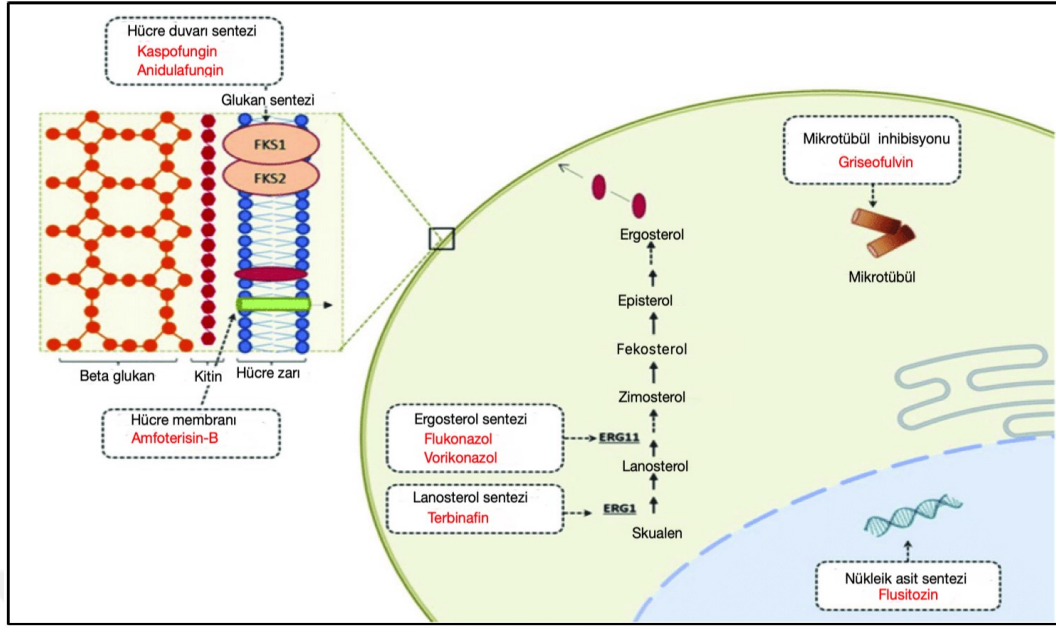
İnvazif kandidiyazda kaynak kontrolünün sağlanması ve uygun antifungal tedavinin zamanında başlanması oldukça önemlidir. Kaynak kontrolü, kontamine intravasküler kateterlerin çıkarılması ve enfekte koleksiyonların etkili drenajını (periton sıvısı, plevral sıvı ve/veya apse materyali gibi odakların

ortadan kaldırılması) ifade etmektedir. Klinik başarı için mümkün olduğu sürece, kardiyak kalp pili uçları, protez materyalleri gibi enfekte olmuş cihazların çıkarılması önerilmektedir (3,4,6).

Kaynak kontrolüne ek olarak, uygun ve erken etkili antifungal tedavi de çok önemlidir. Çünkü veriler, antifungal tedavi geciktiğinde veya yetersiz olduğunda (örneğin, ilaçlar duyarlılık verilerine göre seçilmediğinde veya doz yetersiz olduğunda) ve/veya kaynak kontrolü hızlı bir şekilde sağlanamadığında bu hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (8,108).

6.1. Antifungal Tedavi

Tedavide antifungal ilacın seçimi, hastanın önceden bir antifungal ajana maruziyeti veya intoleransı, komorbiditeleri, hastalığın ciddiyeti, kemik eklem veya visseral organların tutulumu gibi birçok faktöre bağlıdır. İlgili kliniğe ait kandida duyarlılık verileri de tedavi başlangıcında mutlaka dikkate alınmalıdır. Azol ve poliyen grubu antifungaller hücre membranı yapısal bileşeni olan ergosterol üzerinden etki gösterirken (Azoller 14- α -demetilazı inhibe ederek ergosterol sentesini bozarak etki ederken, poliyenler hücre zarındaki ergosterole bağlanarak etki eder), ekinokandinler hücre duvarında yer alan beta glukukan sentezini inhibe ederek etki gösterir. Tüm kandida türlerinde azol duyarlılığının değerlendirilmesi önerilirken, daha önce ekinokandin kullanım öyküsü olan hastalarda ve *C. glabrata* ya da *C. parapsilosis* enfeksiyonu olan hastalarda ekinokandin duyarlılığının da değerlendirilmesi önerilmektedir (5). Antifungaller ajanların etki mekanizması Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: Antifungal ajanların etki mekanizmaları (3)

6.2. Antifungal Direnç Mekanizmaları

Azoller ERG11 geni tarafından kodlanan enzimi (14- α -demetilaz) inhibe ederler. Azol direnci daha çok hedef protein sentezinin artışı ve eflüks pompaları ile meydana gelir (109).

Ekinokandinler için hedef olan β -D-glukan sentaz enzimi, tüm kandida türlerinde FKS1 geni (*C. glabrata*'da ayrıca FKS2 geni ile) tarafından kodlanır. Bu genlerdeki 'hotspot bölgesi' (HS1 ve HS2) mutasyonları kandida türlerindeki ekinokandin direncinin temeli olarak kabul edilir (95,110).

Candida albicans ve *Candida glabrata* 'da çok ilaca direnç sık beklenmemekle beraber; MSH2 genindeki mutasyonların azollere, ekinokandinlere ve poliyenlere direnç seçilimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizmayla hedef bölgeleri tamamen farklı olmasına rağmen azol maruziyetinin ekinokandin direncini tetikleyebileceği açıklanmaktadır (107,111). Küresel bir tehdit olarak ifade edilen *Candida auris* için tüm antifungal ajanlara (azoller, ekinokandinler, poliyenler ve nükleozid analogları) ayrı ayrı direnç mekanizmaları tanımlanmıştır (112).

Tedavi kararlarına rehberlik edecek prospektif bir veri olmadığından, kanıtlanmış veya şüphelenilen çok ilaca dirençli (ÇİD) *Candida* spp. suşları

kaynaklı invazif kandidiyazlı hastalarda lipozomal amfoterisin-B (L-AmB) kullanılması önerilmektedir (5).

7. İnvazif Kandidiyazda Tedavi

İnvazif kandidiyaz tedavisinde ilk ve en önemli nokta komplikasyon varlığının değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme her gün ya da günde bir alınan kan kültürleri ile yapılır. Negatif kan kültürü görüldükten sonra 14 gün tedavi verilmesi önerilmektedir (6,71). Bunun yanında kaynağın da ortadan kaldırılması (santral venöz kateter, enfekte protez vb.) tedaviye yanıt ve prognoz açısından önemlidir. Kan kültürlerinde devam eden üremelerin olması halinde mutlaka komplikasyon varlığının araştırılması önerilir. Persistan kandidemilerde metastatik odakların olabileceği bu nedenle genitoüriner sistem, dalak ve karaciğerin görüntüleme ile değerlendirilmesi önerilirken, bunun yanında mutlaka antifungal direncin de akılda tutulması gerekmektedir (5,113).

İnvazif kandidiyazın prevelansı, yüksek mortalite ve artmış morbiditesi, tanıda kullanılan testlerin çok yeterli olmaması ve antifungal ilaçların etkili ve güvenli olması nedeniyle invazif kandidiyaz şüphesinde hemen ampirik tedavi yaklaşımı gündeme gelmektedir. Gerek ampirik tedavide gerekse pre-emptif tedavideki en büyük sıkıntı, risk faktörlerinin ne kadar belirleyici olduğunun bilinmemesidir. Kolonizasyonun ise sadece bir risk faktörü olduğu, hastalık olmadığı ve kolonizasyonun tedavi edilmemesi gerektiği her zaman akılda tutulmalıdır (83,114). Özellikle yüksek riske sahip olduğu düşünülen hastalarda, invazif kandidiyazın önlenmesi için antifungal profilaksi yaklaşımı üzerinde uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Flukonazol profilaksisinin seçilmiş hasta gruplarında (özellikle yüksek riskli ve kritik cerrahi hastalarında) kandida enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (115-118).

Yapılan meta analizlerde ise profilaksinin fungal enfeksiyonları azalttığı gösterilmekle birlikte, mortaliteyi değiştirmediği saptanmıştır. Üzerinde durulması gereken bir diğer konu ise yaygın kullanımın yaratacağı direnç sorunudur. Ampirik tedavi, preemptif tedavi ve profilaksinin hangi hastalara verileceği konusunda kriterlerin oluşturulması için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (119-121).

7.1. Komplike Olmamış Kandidemide Tedavi

Antifungal tedavi süresi klinik ve mikolojik yanıt ile belirlenir. Kandidemili hastalarda uygun tedavi süresini belirlemek için kan kültüründe kandida klirensinin belirlenmesi esastır. Kandidemi klirensinin zamanını belirlemek için her gün veya gūnaşırı takip kan kültürleri yapılması önerilmektedir. Organ tutulumunun yokluğunda, sistemik (İV veya oral) antifungal tedavi süresi, kandida temizlenmesinden sonra 14 gün sonra olarak önerilmektedir (5,6,122). Son çalışmalarda daha az tedavi süresinin mortaliteyi artırmadığı gösterilmekte beraber, rehber önerilerinde henüz süre ile ilgili değışiklik bulunmamaktadır (123,124).

Nötropenik olmayan hastalardaki kandidemi tedavisinde IDSA rehberinde ekinokandinler ilk sırada yer almaktadır (yüksek kanıt düzeyi, güçlü öneri). Flukonazolün ise direncin beklenmediğı kritik olmayan hasta grubunda ekinokandin yerine kullanılabilecek alternatif ajan (yüksek kanıt düzeyi, güçlü öneri) olduğu belirtilmektedir. Kontrol negatif kan kültürü üremesi görülen ve antifungal duyarlılık değerlendirmesinde flukonazol duyarlılığı gösterilen klinik olarak stabil hastalarda ekinokandinden flukonazol geğış (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri) önerilmektedir. İlaç intoleransı, ilaç temininde zorluk ya da direnç gibi durumlarda lipozomal amfoterisin-B ile tedavi (yüksek kanıt düzeyi, güçlü öneri) önerilirken benzer şekilde uygun hasta gruplarında negatif kan kültürü görüldükten ve duyarlılık gösterildikten sonra flukonazole geğış (yüksek kanıt düzeyi, güçlü öneri) yapılması önerilmektedir (5). ESCMID (2012) rehberinde ise kandidemi tedavisinde ekinokandinler ilk sırada (yüksek kanıt düzeyi, güçlü öneri), lipozomal amfoterisin-B ikinci sırada (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri) ve flukonazol (zayıf kanıt düzeyi, güçlü öneri) üçüncü sırada önerilmektedir (70). Kritik hastalarda invazif kandidiyaz yönetimi için önerilerin olduğu ESCMID/ESICM rehberinde ise ekinokandinler ilk sırada yer alırken (zayıf kanıt düzeyi, zayıf öneri), flukonazolün klinik olarak stabil olan ve azol direnci beklenmeyen hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir (zayıf kanıt düzeyi, güçlü öneri) (6).

Nötropenik hastalardaki kandidemilerde ise ekinokandinler ilk sırada önerilirken L-AmB ikinci sırada (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri) önerilmektedir.

Flukonazolün ise ancak kritik hastalığı olmayan ve daha önce azol maruziyeti olan kişilerde seçilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (zayıf kanıt düzeyi, zayıf öneri) (5).

YBÜ hastalarında ise sistemik kandidiyaz için risk faktörleri olan ve ateşin bilinen başka bir nedeni olmayan kritik hastaların ampirik antifungal tedavi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Risk değerlendirmesinin klinik değerlendirme, invazif kandidiyaz için çeşitli biyobelirteçler ve/veya steril olmayan bölgelerden alınan kültür verilerine dayandırılması önerilmektedir (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri). Riskli gruplarda ve septik şokun klinik belirtilerini gösteren hastalarda ampirik antifungal tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlanması vurgulanmaktadır (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri). Antifungal tedavi önerilerinde ilk tercih ekinokandinler iken, daha önce azol maruziyeti olmayan ve azol dirençli suşlarla kolonize olmayan hastalarda flukonazol alternatif bir ajan olarak önerilmektedir (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri). Bu hasta gruplarında lipozomal amfoterisin-B tedavi seçenekleri arasındadır (zayıf kanıt düzeyi, güçlü öneri) (5). Antifungal tedavi dozları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Antifungal tedavi dozları (5)

	Nötropenik olmayan hastada	Nötropenik olan hastada
Flukonazol	800 mg (12 mg/kg) yükleme dozu, ardından 400 mg (6 mg/kg) İV ya da oral	800 mg (12 mg/kg) yükleme dozu, ardından 400 mg (6 mg/kg) İV
Ekinokandin	Kaspofungin: yükleme dozu 70 mg İV ardından günlük 50 mg İV Mikafungin: günlük 100 mg İV Anidulafungin: yükleme dozu 200 mg İV ardından günlük 100 mg İV	Kaspofungin: yükleme dozu 70 mg İV, ardından günlük 50 mg İV Mikafungin: günlük 100 mg İV Anidulafungin: yükleme dozu 200 mg İV, ardından günlük 100 mg İV
Lipozomal amfoterisin-B	Günde tek doz 3-5 mg/kg İV	Günde tek doz 3-5 mg/kg İV
Vorikonazol	Günde iki kez 400 mg İV (6 mg/kg) yükleme ardından günde iki kez 200 İV (3mg/kg) (Yüksek öneri, orta kanıt düzeyi)	Günde iki kez 400 mg İV (6 mg/kg) yükleme ardından günde iki kez 200-300 İV (3-4mg/kg) (Zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)

7.2. Komplike Kandidemide Tedavi

Derin invazif kandidiyazda tedavi kararları prospektif verilerden ziyade deneyim ve/veya önerilere dayanmaktadır. Osteoartiküler tutulum, kronik hepatosplenik kandidiyaz ve intraabdominal kandidiyaz için prospektif tedavi verisi bulunmamaktadır. Birçok klinisyen, olumlu bir klinik ve/veya laboratuvar

yanıt olana kadar ekinokandinlerle tedavi tercih ederken tedaviye yanıt sonrasında oral bir azole (en sık flukonazol) geçmektedir (3,5).

Batın kaynaklı invazif kandidiyazlı hastalardaki antifungal tercihlerinin nötropenik olmayan hastalardaki kandidemi veya YBÜ'de takip edilen nötropenik olmayan hastalarla benzer şekilde yapılabileceği vurgulanırken (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri), uygun drenaj ve/veya debridmanla birlikte kaynak kontrolünün tedavinin parçası olması gerektiği vurgulanmaktadır (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri). Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik yanıtla bağlıdır (5).

Hepatosplenik kandidiyazda lipozomal amfoterisin-B (günlük 3-5 mg/kg İV) veya ekinokandinler (mikafungin: günde 100 mg İV; kaspofungin: 70 mg İV yükleme sonrasında günde 50 mg İV idame; anidulafungin: 200 mg İV yükleme sonrasında günde 100 mg İV idame) ile birkaç hafta tedavi verildikten sonra flukonazol direnci olmayan suşlar için günlük 400 mg oral flukonazol tedavisi önerilmektedir (zayıf kanıt düzeyi güçlü öneri). Antifungal tedavinin erken kesilmesi relapsa yol açabileceği için tedavinin erken kesilmemesi ve lezyonlar görüntülemelerde kaybolana kadar tedavinin devamı önerilir (zayıf kanıt düzeyi güçlü öneri) (5).

Endokardit varlığında lipozomal amfoterisin-B (3-5 mg/kg İV, flusitozin ile beraber de verilebilir—günde 4 kez 25 mg/kg İV) veya yüksek doz ekinokandin tedavisi (günlük 150 mg kaspofungin İV, günlük 150 mg mikafungin İV veya günlük 200 mg anidulafungin İV) önerilmektedir (zayıf kanıt düzeyi, güçlü öneri). Kandida endokarditlerinde kapak replasmanı önerilir. Kardiyak defibrilatör ve pacemaker var ise kaynak kontrolü açısından çıkarılması önerilmektedir (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri). Tedavinin ameliyattan sonra en az 6 hafta devamı (komplikasyonu olan hastalarda daha uzun süre) önerilir (zayıf kanıt düzeyi güçlü öneri) (5).

Kandidalara bağlı santral sinir sistemi tutulumunda tedavinin tüm semptom ve bulguların (radyolojik görüntülemeler dahil) düzelmesine kadar devam etmesi önerilir (zayıf kanıt düzeyi, güçlü öneri). Göz tutulumlarında antifungal tedavi ve cerrahi müdahaleye ilişkin kararları göz hekimi ve enfeksiyon hastalıkları uzmanının birlikte alması önerilmektedir (zayıf kanıt düzeyi, güçlü öneri) (5).

Osteoartiküler tutulumda ise (apse ve septik artrit varlığında) etkili drenaj/debridman önerilmektedir. Kandida osteomiyelitlerinde en az 6 ay tedavi önerilirken, yeterli debridman yapılamadığı durumlarda tedavi süresi uzatılabilir. Septik artritte ise debridman tedavinin parçası olarak önerilirken (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri) en az 4-6 haftalık tedavi önerilmektedir (5).

Komplike kandidemilerde tedavi süresi tutulum bölgesi ve odak kontrolüne bağlıdır ve tedavi süresi birkaç hafta ile 6-12 ay arasında değişmektedir. Eğer hastalarda protez kapak endokarditi, kronik protez eklem enfeksiyonu, çıkarılamayan veya değiştirilemeyen enfekte intravasküler cihazlar (sol ventrikül destek cihazları ve kalp pilleri, ICD vs.) gibi refrakter enfeksiyonlar var ise uzun süreli antifungal süpresyon tedavileri hatta bazı durumlarda ömür boyu süpresyon tedavileri verilebilir (125). Endoftalmi tablolarında ise doğrudan göz içine L-AmB uygulaması yapılabilir (126).

8. Mortalite ve Mortalite İçin Risk Faktörleri

İnvazif kandidiyazda mortalite oranları %5-%71 oranında değişirken, kaba mortalite ~%40 olarak belirtilmektedir (127,128). Yoğun bakım ünitelerinde %60'lara ulaşan bu oran, septik şoku olan kandidemili hastalarda %80'nin üzerinde bildirilmiştir (9). Ancak invazif kandidiyaz için verilen bu kaba mortalite oranlarının kandidemiye ait mortalite olarak değerlendirilmesinin doğru olmadığı vurgulanmaktadır. Bu hasta gruplarında sıklıkla düşük sağkalım oranları ile ilişkili olan komorbid tıbbi durumların var olması nedeniyle invazif kandidiyaza ait mortalite değerlendirilmesinde atfedilebilir mortalitenin hesaplanması önerilmektedir. Bu sayede invazif kandidiyazda risk faktörlerinin ve mortalite değerlendirmelerinin daha net yapılabileceği ve yönetiminin daha kolay olabileceği vurgulanmaktadır (3,54). YBÜ çalışmalarında kandidemilerdeki atfedilebilir mortalite oranları %15-%49 arasında değişmektedir (129,130). ECMM Candida III Avrupa Gözlemsel Kohort Çalışmasında ise atfedilebilir mortalite %18,2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada mortalite açısından en önemli risk faktörünün yoğun bakım ünitesi yatışı olduğu vurgulanmıştır (128).

Mortalite oranları kandidemi anında klinik ağırlığın derecesi, erken uygun antifungal tedavi, kaynak kontrolü ve kandida türüne göre değişmektedir. *Candida albicans* için mortalite oranları %40-%60 olarak rapor edilmiştir. *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türler arasında mortalite açısından fark olmadığı gösteren çalışmalar olmakla birlikte, *C. albicans* dışı türlerin mortalitesinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (60,131). Türler arasında ise *Candida tropicalis* için yüksek mortalite oranları bildirilirken (%60-%80), *Candida parapsilosis* için daha düşük mortalite oranları (%7-%23) saptanmıştır (128,132,133). YBÜ yatış süresinin uzamasının tıbbi girişim oranları ve kandida kolonizasyon ihtimalini artırdığı bilinmekle beraber mortalite açısından yatış süresine bağlı anlamlı bir fark gösterilememiştir (134,135).

Kandidemi başlangıcında septik şok varlığı, yüksek APACHE-II ve SOFA skorunun mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (128,136). Farklı çalışmalarda total parenteral nütrisyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ileri yaş risk faktörleri olarak belirtilmiştir (20,137). Antifungal tedavideki gecikmenin ve kaynak kontrolünün erken yapılamamasının mortaliteye etki eden diğer önemli faktörler arasında gösterilmiştir (59,60,138). Uygun erken antifungal tedavinin mortalite oranlarını azalttığı bilinmekle birlikte erken tedavinin sağkalımı iyileştirmede gösteren çalışmalar da vardır (139,140). Kandidemi kaynağının da mortaliteyi etkilediği bilinmektedir. Gastrointestinal kaynaklı kandidemiler veya kaynağı belirlenemeyen kandidemilerde mortalite oranlarının santral venöz kateter veya üriner kaynaklı kandidemilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (141).

Sonuç olarak invazif kandidiyazda mortalite birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Kandidemi anındaki klinik tablo (yüksek SOFA/APACHE-II skoru, septik şok varlığı, trombositopeni), kandideminin komplike olup olması, kandida türü, antifungal direnç, eşlik eden komorbiditeler (karaciğer veya böbrek yetmezliği) gibi birçok faktör mortalite oranlarını etkileyebilir. Çalışmamızda YBÜ kaynaklı kandidemilerde ağır sepsis ve septik şok gelişmesi açısından risk faktörleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 03 Mayıs 2023 tarih ve 2023-10/4 numaralı karar ile izin alındı.

2. Verilerin Toplanması

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2004 – 2023 yılları arasında erişkin yoğun bakım ünitelerinde (Reanimasyon, Genel Cerrahi, Nöroşirürji, Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi, Kardiyoloji) takip edilen, kan kültüründe *Candida* spp. üremeleri olan hastalar hastanemiz mikoloji laboratuvarı arşivinden retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik ve klinik verileri hastane elektronik dosya sistemindeki tıbbi kayıtlardan elde edildi. Yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler, yatış süreleri, kandidemi için risk faktörü varlığı (son üç ay içinde geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü, total parenteral nütrisyon, steroid kullanımı), eşlik eden kolonizasyon varlıkları, tedavi ve mortalite oranları değerlendirildi.

3. Tanımlar

Yoğun bakım ünitesinde gelişen kandidemi, kandidemilerde kaynak tanımlamaları, nötropeni, uzamış steroid ve immünmodülatör tedavi kullanımı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Kandidemi: En az bir kan kültüründe kandida üremesi olarak tanımlandı. Kan kültürü alınan gün kandideminin ilk günü olarak kabul edildi.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı kandidemi: Hastanın yoğun bakım ünitesine kabulünden 48 saat sonrasında gelişen kandidemi olarak tanımlandı (14).

Erişkin hasta: ≥ 18 yaş hastalar olarak tanımlandı.

Miks üreme: Kan kültüründe birden fazla kandida üremesi olan hastalarda, iki üreme arasında bir aydan kısa süre olması olarak tanımlandı.

Nötropeni: Tam kan sayımında mutlak nötrofil sayısının $\leq 500 /\text{mm}^3$ olması olarak tanımlandı (142).

Uzamış steroid kullanımı: Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı (143).

Pulse steroid kullanımı: 250 mg prednizolon veya eşdeğeri steroidin bir veya daha fazla gün boyunca intravenöz (İV) kullanımı olarak tanımlandı (144).

İmmünmodülatör Tedavi: Bağışıklık sistemini etkileyerek immün sistem üzerinde uyarıcı, baskılayıcı, düzenleyici etki gösteren moleküller olarak tanımlandı (145).

Equal kandida skoru: Kandidemi yönetiminde kılavuzlara uyumun ölçülebilmesi için Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) tarafından geliştirilen skorum sistemidir (146,147). Tanı, tedavi ve takip basamakları altında toplamda 10 kriterden oluşur (Tablo-6).

Tablo-6: Equal Kandida Skoru (147)

Tanı	Kan kültürü alınması	3
	Tür tanımlaması	3
	Duyarlılık testleri	2
	Ekokardiyografik değerlendirme	1
	Oftalmolojik değerlendirme	1
Tedavi	Ekinokandin tedavisi	3
	Duyarlılık testleri sonuçlarına göre flukonazole geçilmesi	2
	Kontrol kan kültürlerindeki ilk negatif kan kültüründen sonra 14 gün antifungal tedavi	2
	Santral venöz kateter (SVK) çekilmesi*	
	Tanıdan sonra ilk 24 saat içinde (≤ 24 saat)	3
Takip	Tanıda sonra 24-72 saat içinde	2
	Kontrol Kan kültürleri alınması (Negatiflik görülene kadar günde en az bir kere)	3

*SVK olanlar ekstra aldıkları için SVK olan ve olmayanlar arasında total puan farkı vardır.

SVK olmayan hastalar		SVK olan hastalar	
Tanı	10	Tanı	10
Tedavi	7	Tedavi	10
Takip	2	Takip	2
Total	19	Total	22

Antifungal tedavi altında gelişen kandidemi (breakthrough kandidemi), kandidemi başlangıcında, en az 72 saattir antifungal tedavi alan hastalardaki kandida üremesi olarak tanımlandı (139).

Eşlik eden bakteriyemi varlığı ise kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içindeki kan kültürleri taranarak değerlendirildi.

Ampirik tedavi kandidemi şüphesi halinde başlanan tedavi olarak tanımlanırken, hedefe yönelik tedavi kan kültüründe *Candida* spp. üremesi sonrasında başlanan tedavi olarak tanımlandı. Breakthrough kandidemisi olan hastalar ampirik veya hedefe yönelik tedavi değerlendirmesinin dışında tutuldu.

Santral venöz kateter kaynaklı kandidemi: Aynı etkenin hem periferik damar yolundan hem de santral venöz kateterden üremesi olarak tanımlandı (139)

Batın kaynaklı kandidemi: Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığı olarak tanımlandı (148,149).

- Primer/sekonder/tersiyer peritonit varlığı,
- Batın cerrahisi sırasında batın içinden alınan kültürde *Candida* spp. üremesi,
- Safra yolları veya gastrointestinal yolda perforasyon/kaçak varlığı,
- Operasyon sonrasında ilk 24 saatte koyulan drenlerden olan üremelerde aynı etkenin varlığı.

Üriner kaynaklı kandidemi: Ürolojik enstrümantasyon öncesinde idrar kültüründeki etkenin, işlem sonrasında kan kültüründe üremesi olarak tanımlandı (141).

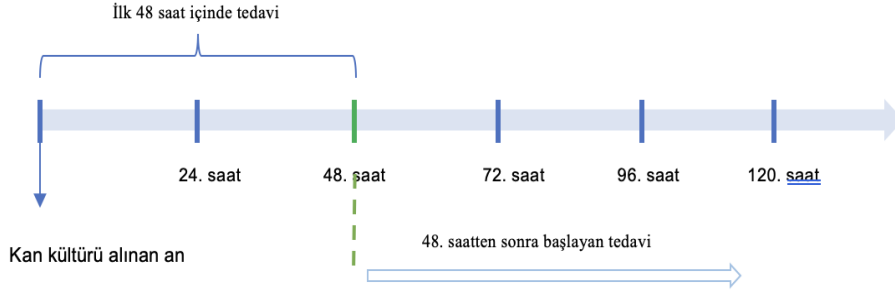
Primer kandidemi: Her üç gruba da girmeyen veya kandidemi kaynağı net belirlenemeyen hastalar olarak tanımlandı (Trakeoözofageal fistül varlığı; cilt-yumuşak doku, derin trakeal aspirat, üriner kolonizasyon varlığı vs.).

Hastaların klinik durumları ve kandidemi ile ilişkili mortalitenin daha iyi değerlendirilebilmesi için yoğun bakım takibinin ilk günündeki APACHE-II skorları hesaplandı. Kandidemi günündeki klinik tablo ise Sepsis-1 kriterleri dikkate alınarak sınıflandırıldı (150).

Epidemiyolojik değerlendirme beşer yıllık 4 periyotta yapıldı. 1000 hasta kabulüne göre ve 10000 hasta yatışı gününe göre kandidemi oranları hesaplandı. Genel mortalite değerlendirilmesi 14. ve 28. günde tür, klinik ve enfeksiyon kaynaklarına göre hesaplandı. Tedavi değerlendirmesi flukonazol ve ekinokandin kullanımı üzerinden yapıldı.

Epidemiyolojik değerlendirme 141 hasta üzerinden yapılırken, tedavi ve mortalite değerlendirmelerinde aşağıdaki kurallar dikkate alındı:

- Kan kültürü alındıktan sonra en az 48 saat yaşayan ve en az 48 saat antifungal tedavi alan hastalar analize dahil edildi.
- Kan kültürüne göre ilk 48 saat içinde antifungal tedavi verilmesi erken antifungal tedavi olarak tanımlandı (Şekil-3).
- Tedavi değerlendirmesi flukonazol ve ekinokandin grupları üzerinden yapıldı (İstatistiksel hesaplamalara diğer antifungal tedaviler dahil edilmedi).
- İlaç değişikliği yapılan 10 hastanın başlangıç antifungal tedavisini en az üç gün aldığı görüldü. Bu nedenle bu hastalar başlangıçta aldığı antifungal tedavi grubuna dahil edildi.



Şekil-3: Erken tedavi değerlendirilmesi

Çalışmada birincil amaç merkezimizdeki YBÜ'lerde kandidemi epide-miyolojisi ve mortalite oranlarının değerlendirilmesi olarak belirlendi. İkincil amaçlar ise flukonazol ve ekinokandin kullanımı ile erken antifungal tedavinin 14. ve 28. gün mortalitesine etkisinin değerlendirilmesi olarak belirlendi. Ayrıca yoğun bakım ünitesindeki kandidemili hastalarda ağır sepsis veya septik şok için risk faktörleri de değerlendirildi.

4. İstatistik

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler nicel ve nitel veriler olarak sunuldu. Nicel veriler standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile verilirken, nitel veriler frekans ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi. Mortalite ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi ikili lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 29.0.2.0 (IBM Corp. Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0 Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı.

5. Mikrobiyolojik Yöntemler

Kan kültürleri BUÜ-SUAM kan kültürü alınması talimatına (Doküman kodu: TA-EÖK-37 Tarih:14.08.2017) uygun olarak alındı. Kan kültürleri BD BACTEC FX top (Becton- Dickinson™, ABD) otomatize kan kültür sisteminde beş günlük inkübasyona alındı. Inkübasyon süresi içinde kan kültüründe üreme sinyali olduğunda Gram boyama yapıldı. Eş zamanlı olarak %5 koyun kanlı agar besiyerine ve eozin metilen blue (EMB; BD) besiyerine pasaj yapılarak 24-48 saat 37°C'da inkübe edildi. Ayrıca, Gram boyama morfolojisi mayaya benzeyen kültür şişelerinden gentamisin ve kloramfenikol içeren Sabouraud dekstroza agar (BD) da ekim yapıldı.

Ekim yapılan besiyerlerinde üreyen maya kolonileri, öncelikle konvansiyonel yöntemlerle (germ tüp testi, mısır unu tween 80 gibi) tanımlandı. Bu yöntemlere ek olarak ayrıca 2020 yılına kadar API ID 32 C (Biomérieux, Fransa), 2020'den günümüze matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry (MALDI TOF MS; Bruker Daltonics, Bremen, Germany) yöntemi ile tanımlandı.

Germ tüp testi için üreyen maya kolonilerinden bir öze dolusu alınarak 1 ml serumda süspanse edildi. Maya süspansiyonları 37°C'de 2-3 saat inkübe edildikten sonra bir damla alınıp lam-lamel arası preparat hazırlandı. Mikroskopik incelemede (10'luk ve 40'luk büyütme) ana hücreden köken alan ve başlangıç noktasında boğumlanma yapmaksızın filament şeklinde uzantılar gösteren yapılar germ tüp testi pozitif olarak değerlendirildi ve *C. albicans* olarak tanımlandı.

Tanımlanacak olan izolatlar mısır unu tween 80 besiyerine dalmau tekniğine uygun olarak ekildi. Ekim çizgilerinin üzerine lamel kapatılarak 30°C'da 48 saat inkübe edildi. Inkübasyonun sonunda ekim plakları gerçek veya yalancı hifler ile klamidospore veya artrospore varlığı açısından mikroskopik olarak değerlendirildi. Pseudohiflerin uçlarında ve yan dallarında büyük, kalın duvarlı, yuvarlak klamidospore ile hif birleşim yerlerindeki blastospore kümelerin oluştuğu görüntü *C. albicans* olarak tanımlandı.

Germ tüp testi ve mısır unu tween 80 besiyerindeki morfoloji *C. albicans* için oldukça özgül ve duyarlı olmakla beraber, diğer kandida türlerinin

tanımlanmasında yetersiz kaldığından API ID 32 C ve MALDI-TOF MS ile de tanımlamalar yapıldı.

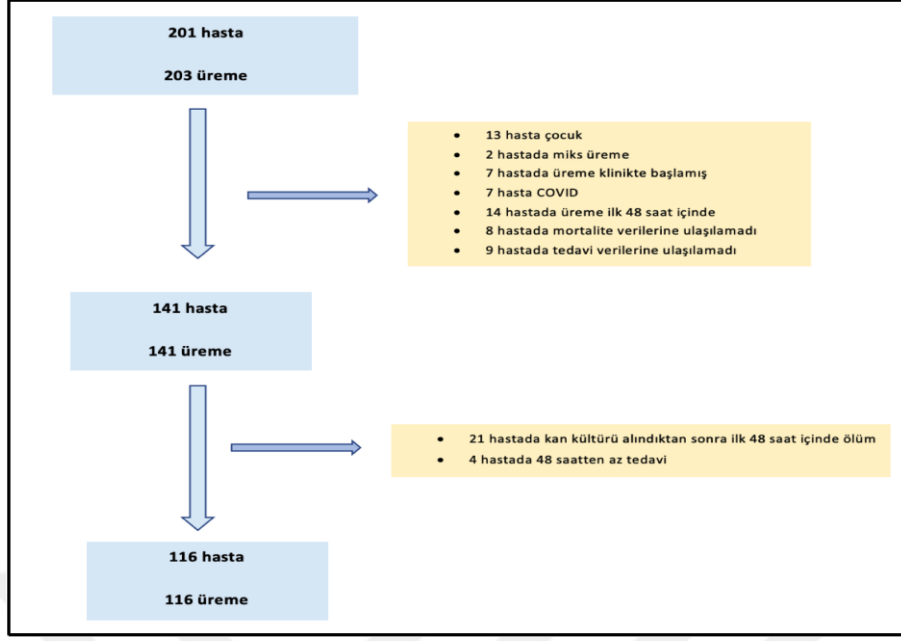
API ID 32 C (Biomerieux) minyatür bir asimilasyon testi olup farklı karbonhidratlardan oluşan 32 adet kuyucuğa sahiptir. Maya süspansiyonu 135 µl kuyucuklara konur ve stripler 48 saat 30°C'da inkübe edilir. İnkübasyon sonunda tanımlanacak olan mayanın kullandığı karbonhidrata göre elde edilen rakamsal veriler standart bir veritabanı aracılığı ile yorumlanarak tanımlama yapılır.

MALDI-TOF MS ise proteomik bir tanımlama olup maya identifikasyonunda günümüzde kolay ve rutin kullanıma çok uygun bir yöntem olarak kabul edilmektedir (92-94).

İzolatların flukonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, amfoterisin B, mikafungin ve anidulafungine in vitro duyarlılıkları CLSI M27-A3 rehberinde önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon(MİK) verileri CLSI M60 dokümanına göre türe özgü epidemiyolojik eşik değer veya klinik sınır değerler kullanılarak yorumlandı (107,151).

6. Hasta Seçimi

Yoğun bakım ünitesi kabulünden 48 saat sonra kan kültüründe kandida üremesi olan ve 18 yaşını doldurmuş hastalar çalışmaya dahil edilirken; kan kültürü üremesi başka bir klinikte başlayan yoğun bakım ünitesinde devam eden, miks üremesi olan, COVID-19 tanısı almış olan veya elektronik verilerine ulaşılamayan hastalar ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmamıştır (Şekil-4). Birden fazla üremeleri olan hastalarda iki üreme arasında bir aydan uzun süre varsa ilk üreme çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil-4: Çalışma tasarımı

BULGULAR

Çalışmaya 141 hasta dahil edildi. Hastaların 71'i (%50,4) erkek, 70'i (%49,6) kadındı. Ortalama yaş $56,2 \pm 18,4$ (19-95) olarak saptandı. Ortalama toplam hastanede yatış süresi ve ortalama yoğun bakım ünitesinde yatış süresi sırasıyla $30,9 \pm 37,4$ (2-321) gün ve $20,6 \pm 34,4$ (2-321) gün olarak bulundu. Hastaların yoğun bakım ünitesi kabulündeki ortalama APACHE-II skoru $23,67 \pm 7,92$ (4-46) olarak saptandı. Çalışma süreci boyunca yoğun bakım ünitelerine toplamda 63944 hasta yatışı olduğu görüldü. 1000 hasta kabulüne kandidemi insidansı 2,2 ve 10000 hasta yatış gününe kandidemi insidansı ise 4,1 olarak saptandı. Dönemlere ve bölümlere göre kandidemi sayıları ve kandidemi oranları Tablo-7A ve Tablo-7B'de gösterilmiştir. Reanimasyon YBÜ ve Genel Cerrahi YBÜ'deki 1000 hasta kabulüne ve 10000 hasta yatış gününe kandidemi insidansı ise sırasıyla Tablo-7C ve Tablo-7D'de gösterilmiştir.

Tablo-7A: Dönemlere Göre Kandidemi Oranları

	Kandidemi Sayısı	Hasta Sayısı	Yatış Günü	1000 Hasta Kabulüne Kandidemi İnsidansı	10000 Hasta Yatış Gününe Kandidemi İnsidansı
1. Dönem (2004-2008)	29	17148	82399	1,7	3,5
2. Dönem (2009-2013)	36	15608	91281	2,3	3,9
3. Dönem (2014-2018)	24	16875	92041	1,4	2,6
4. Dönem (2019-2023)	52	14313	76643	3,6	6,8
Genel	141	63944	342264	2,2	4,1

Tablo-7B: Bölümlere Göre Kandidemi Oranları

	Kandidemi Sayısı	Hasta Sayısı	Yatış Günü	1000 Hasta Kabulüne Kandidemi İnsidansı	10000 Hasta Yatış Gününe Kandidemi İnsidansı
Reanimasyon YBÜ	79	5589	110624	14,1	7,1
Genel Cerrahi YBÜ	44	8647	41665	5,1	10,6
Nöroşirürji YBÜ	3	10261	52928	0,3	0,6
Göğüs-Kalp Damar Cerrahi YBÜ	13	18792	50688	0,7	2,6
Kardiyoloji YBÜ	2	20655	86459	0,1	0,2
Genel	141	63944	342364	2,2	4,1

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo-7C: Reanimasyon YBÜ'de Kandidemi Oranları

	Kandidemi Sayısı	Hasta Sayısı	Yatış Günü	1000 Hasta Kabulüne Kandidemi İnsidansı	10000 Hasta Yatış Gününe Kandidemi İnsidansı
1. Dönem (2004-2008)	14	1325	21132	10,6	6,6
2. Dönem (2009-2013)	26	1391	30799	18,7	8,4
3. Dönem (2014-2018)	17	1544	33303	11	5,1
4. Dönem (2019-2023)	22	1329	25380	16,6	8,7
Genel	79	5589	110624	14,1	7,1

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo-7D: Genel Cerrahi YBÜ'de Kandidemi Oranları

	Kandidemi Sayısı	Hasta Sayısı	Yatış Günü	1000 Hasta Kabulüne Kandidemi İnsidansı	10000 Hasta Yatış Gününe Kandidemi İnsidansı
1. Dönem (2004-2008)	7	2452	8796	2,9	8
2. Dönem (2009-2013)	7	2317	12351	3	5,7
3. Dönem (2014-2018)	6	1877	10304	3,2	5,8
4. Dönem (2019-2023)	24	2001	10214	12	23,5
Genel	44	8647	41665	5,1	10,6

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Eşlik eden komorbiditelere bakıldığında 40 (%28) hastada kardiyovasküler hastalık, 33 (%23) hastada hipertansiyon (HT), 28 (%20) hastada solid organ malignitesi ve 27 (%19) hastada diyabetes mellitus (DM) olduğu görüldü. Sekiz hastada (%5) eşlik eden hematolojik malignite vardı, bu hastalardan üçü nötropenikti. 126 hastada (%89,3) en az bir komorbidite, 67 (%47,5) hastada ise en az bir immünsüpresif durum vardı. 50 hasta son 6 ay içinde batin cerrahisi geçirmişti. Total parenteral nütrisyon (TPN) ve sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) kullanımı ise sırasıyla 76 (%54) ve 22 (%15) hastada saptandı (Tablo-8). Hastalardan 24'ünün (%17) ekokardiyografik değerlendirilmesinin yapıldığı görülürken, 25'inin (%18) göz dibi değerlendirilmesinin yapıldığı görüldü. Hem ekokardiyografik değerlendirme hem de göz dibi değerlendirilmesinin 16 (%11,4) hastada yapıldığı saptandı.

Antifungal ajan olarak 93 (%71) hastada flukonazol, 32 (%24) hastada ekinokandin (20 kaspofungin, 12 anidulafungin), 4 (%3) hastada amfoterisin-B (üç lipozomal, bir klasik), 1 (%1) hastada itrakonazol ve 1 (%1) hastada vorikonazol tedavisi verildiği saptandı (Tablo-8). Hastaların demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Kandidemili Hastaların Demografik, Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri

Toplam hasta sayısı n (%)	141
Erkek	71 (%50,3)
Kadın	70 (%49,7)
Yaş (yıl)	56,2 ± 18,4 (19-95)
Toplam hastane yatış süresi ¹ (gün)	30,9 ± 37,4 (2-321)
Toplam YBÜ yatış süresi ¹ (gün)	20,6 ± 34,4 (2-321)
YBÜ kabulünde APACHE-II skoru	23,7 ± 7,9 (4-46)
Equal Candida Skoru	10,1 ± 4 (6-21)
Eşlik eden kan kültürü üremesi n (%) ²	26 (%18,4)
Breakthrough kandidemi n (%) ³	32 (%22,7)
TPN n (%)	76 (%54)
SRRT n (%)	22 (%15)
ECMO n (%)	2 (%1,4)
Nötropeni (<500 mm³) n (%)	5 (%3,5)
KT-RT (son 6 ay) n (%)	16 (%11,3)
Steroid Kullanımı n (%)	34 (%24,1)
Uzamış Steroid Kullanımı ⁴	12 (%9)
Pulse Steroid Kullanımı	0
Türler n (%)	
<i>Candida albicans</i>	55 (%39)
<i>Candida tropicalis</i>	9 (%6,4)
<i>Candida parapsilosis</i>	47 (%33,4)
<i>Candida glabrata</i>	23 (%16,3)
<i>Candida kefyr</i>	3 (%2,1)
<i>Candida krusei</i>	1 (%0,7)
<i>Candida haemolenti</i>	1 (%0,7)
<i>Candida pelliculosa</i>	1 (%0,7)
<i>Candida lusitanae</i>	1 (%0,7)
Bölüm n (%)	
Reanimasyon YBÜ	79 (%56)
Genel Cerrahi YBÜ	44 (%31,2)
Nöroşirürji YBÜ	3 (%2,1)
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	13 (%9,2)
Kardiyoloji YBÜ	2 (%1,4)
Kaynak n (%)	
Santral Venöz Kateter	32 (%22,7)
Batın	52 (%36,9)
Üriner	2 (%1,4)
Primer (bilinmeyen)	55 (%39)
Kan kültürü alınan gün n (%)	
Sepsis	36 (%25,5)
Ağır Sepsis	44 (%31,2)
Septik Şok	61 (%43,3)
İmmünomodülatör ajan kullanımı ⁵ n (%)	7 (%4,9)
En az bir komorbidite n (%)	126 (%89,3)
En az bir immünsüpresif durum ⁶ n (%)	67 (%47,5)
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	57 (%40,4)
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	50 (%36)
Komorbiditeler n (%)	
Kronik Renal Yetmezlik	14 (%10)
Diyabetes Mellitus	27 (%19)
Koroner Arter Hastalığı	40 (%28)
Hipertansiyon	32 (%22)
Solid Organ Malignitesi	28 (%20)
Hematolojik Malignite	8 (%5,6)
Pankreatit	3 (%2)
Multitravma	14 (%10)
Otoimmün Hastalık	12 (%9)
Astım-KOAH	8 (%5,6)
Solid Organ Transplantı	4 (%3)
Metabolik-Genetik Hastalık	7 (%4)
Karaciğer Yetmezliği	5 (%3,4)
Kraniyal Hastalık	12 (%9)
Diğer ⁷	13 (%9,3)
Tedavi alamayan	10 (%7)
Toplam Tedavi Süresi ⁸ (gün)	16,7 ± 11,8 (1-74)
Antifungal Tedavi n (%)	
Flukonazol	93 (%63,4)
Ekinokandin	32 (%32,1)
Amfoterisin B	4 (%3)
Diğer Azoller (bir vorikonazol, bir itraconazol)	2 (%1,5)
Genel Mortalite n (%) ⁹	
7. gün	49 (%34,7)
14. gün	59 (%41,8)
28. gün	77 (%54,6)
3. ay	101 (%71,6)
6. ay	108 (%76,6)

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ±standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

³Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

⁴Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı.

⁵Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Tedavi verilen 131 hasta için ortalama tedavi süresi verilmiştir.

⁹141 hasta üzerinden kaba mortalite değerlendirilmesi yapılmıştır.

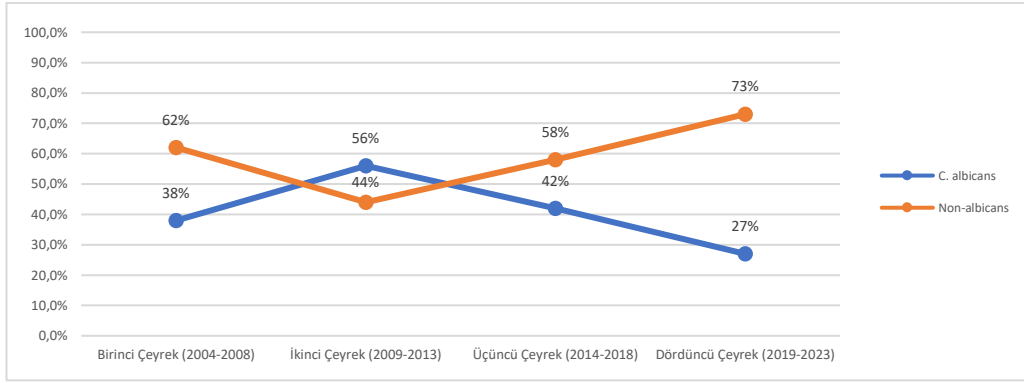
Candida albicans %39 (55/141) oranı ile ilk sırada iken, *Candida parapsilosis* %33,4 (47/141) oranla ikinci sıklıkta ve *Candida glabrata* %16,3 (23/141) oranla üçüncü sıklıkta görüldü. *Candida tropicalis* ve *Candida kefir* sırasıyla %6,4 (9/141) ve %2,1 (3/141) oranında bulundu. *Candida krusei*, *Candida haemulonii*, *Candida pelliculosa* ve *Candida lusitanae* üremesi ise birer hastada tespit edildi (Tablo-9A ve Tablo-9B). *C. albicans* dışı türlerin son çeyrek periyodunda oran olarak arttığı görülmekle beraber dönemler arasında *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,06$). Dönemlere göre *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin dağılımı Şekil-5'te gösterilmiştir.

Tablo-9A: Dönemlere Göre Türlerin Dağılımı

	Birinci Çeyrek (2004-2008)	İkinci Çeyrek (2009-2013)	Üçüncü Çeyrek (2014-2018)	Dördüncü Çeyrek (2019-2023)	Toplam
<i>C. albicans</i>	11	20	10	14	55
<i>C. tropicalis</i>		1	2	6	9
<i>C. parapsilosis</i>	13	8	7	19	47
<i>C. glabrata</i>	3	7	5	8	23
<i>C. krusei</i>	1				1
<i>C. kefir</i>	1			2	3
<i>C. pelliculosa</i>				1	1
<i>C. haemulonii</i>				1	1
<i>C. lusitanae</i>				1	1
Toplam	29	36	24	52	141

Tablo-9B: *C. albicans* ve *C. albicans* Dışı Türlerin Dağılımı

	Birinci Çeyrek (2004-2008)	İkinci Çeyrek (2009-2013)	Üçüncü Çeyrek (2014-2018)	Dördüncü Çeyrek (2019-2023)	Toplam
<i>C. albicans</i>	11 (%38)	20 (%56)	10 (%42)	14 (%27)	55
<i>C. albicans</i> dışı	18 (%62)	16 (%44)	14 (%58)	38 (%73)	86
Toplam	29	36	24	52	141



Şekil-5: Kandida Türlerinin Dağılımları

Kandideminin ilk gününde 61 (%43,3) hastada septik şok, 44 (%31,2) hastada ağır sepsis ve 36 (%25,5) hastada sepsis kliniği vardı (Tablo-8). Septik şok oranları *Candida tropicalis*'de %56 (5/9), *Candida albicans*'da %47 (26/55) ve *Candida glabrata*'da %44 (10/23) olarak bulundu (Tablo-10).

Tablo-10: Türlerle Göre Sepsis Oranları

	Sepsis	Ağır Sepsis	Septik Şok	Toplam
<i>Candida albicans</i> (n=55)	14 (%26)	15 (%27)	26 (%47)	55
<i>Candida tropicalis</i> (n=9)	1 (%11)	3 (%33)	5 (%56)	9
<i>Candida parapsilosis</i> (n=47)	15 (%32)	16 (%34)	16 (%34)	47
<i>Candida glabrata</i> (n=23)	4 (%17)	9 (%39)	10 (%44)	23
<i>Candida krusei</i> (n=1)			1 (%100)	1
<i>Candida kefyr</i> (n=3)		1 (%33)	2 (%67)	3
<i>Candida pelliculosa</i> (n=1)	1 (%100)			1
<i>Candida lusitanae</i> (n=1)	1 (%100)			1
<i>Candida haemulonii</i> (n=1)			1 (%100)	1

Kandidemilerin 79'u Reanimasyon YBÜ'de (%56), 44'ü Genel Cerrahi YBÜ'de (%31,2), 13'ü Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi YBÜ'de (%9,2), Üçü Nöroşirürji YBÜ'de (%2,1) ve ikisi Kardiyoloji YBÜ'de (%1,4) saptandı (Tablo-11A ve Tablo-11B). *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türler açısından bölümler arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,363).

Tablo-11A: Bölümlere Göre Türlerin Dağılımları

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida pelliculosa</i>	<i>Candida lusitanae</i>	<i>Candida haemulonii</i>	Toplam
Reanimasyon YBÜ	31 (%39)	6 (%8)	22 (%28)	14 (%18)	1 (%1)	3 (%4)		1 (%1)	1 (%1)	79
Genel Cerrahi YBÜ	17 (%38)	2 (%5)	18 (%41)	7 (%16)						44
Nöroşirürji YBÜ			2 (%67)				1 (%33)			3
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	5 (%39)	1 (%7)	5 (%39)	2 (%15)						13
Koroner YBÜ	2 (%100)									2

Tablo-11B: Bölümlere Göre *C. albicans* ve *C. albicans* Dışı Türlerin Dağılımları

	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i> dışı
Reanimasyon YBÜ	31 (%39)	48 (%61)
Genel Cerrahi YBÜ	17 (%39)	27 (%61)
Nöroşirürji YBÜ		3 (%100)
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	5 (%38)	8 (%62)
Koroner YBÜ	2 (%100)	

52 olgu (%37) batın, 32 olgu (%23) santral venöz kateter, 2 olgu (%1) üriner kaynaklı kandidemi olarak tanımlanırken, 55 (%39) olgu ise primer kandidemi olarak tanımlandı. Kaynaklara göre tür dağılımına bakıldığında batın kaynaklı ve primer kandidemi olgularında ilk sıradaki etken *C. albicans* iken (sırasıyla %42 ve %43) santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde ilk sırada *C. parapsilosis* (%44) yer almaktaydı (Tablo-12). Kaynaklar arasında kandida türleri oranları değişkenlik göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,365$).

Tablo-12: Kaynaklara Göre Türlerin Dağılımı

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida pelliculosa</i>	<i>Candida lusitanae</i>	<i>Candida haemulonii</i>
Batın	22 (%42)	2 (%4)	15 (%29)	11 (%21)	1 (%2)				1 (%2)
Primer	23 (%42)	4 (%7)	18 (%33)	6 (%10)		2 (%4)	1 (%2)	1 (%2)	
Santral Venöz Kateter	9 (%28)	3 (%9)	14 (%44)	5 (%16)		1 (%3)			
Üriner	1 (%50)			1 (%50)					

Kaynaklara ve bölümlere göre sepsis oranları sırasıyla Tablo-13A ve Tablo-13B de gösterilmiştir.

Tablo-13A: Kaynaklara Göre Sepsis Oranları

	Sepsis	Ağır Sepsis	Septik Şok
Batın (n=52)	12 (%23)	18 (%35)	22 (%42)
Primer (n=55)	16 (%29)	12 (%22)	27 (%49)
Santral Venöz Kateter (n=32)	7 (%22)	13 (%41)	12 (%37)
Üriner (n=2)	1 (%50)	1 (%50)	

Tablo-13B: Bölümlere Göre Sepsis Oranları

	Sepsis	Ağır Sepsis	Septik Şok
Reanimasyon YBÜ (n=79)	21 (%27)	19 (%24)	39 (%49)
Genel Cerrahi YBÜ (n=44)	12 (%28)	16 (%36)	16 (%36)
Nöroşirürji YBÜ (n=3)	2 (%67)	1 (%33)	
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ (n=13)	1 (%8)	6 (%46)	6 (%46)
Koroner YBÜ (n=2)		2 (%100)	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Genel tedavi değerlendirmesi Tablo-14'da gösterilirken, kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi başlanan hastalar, kan kültürü alınırken antifungal kullanımı olan hastalar ve breakthrough kandidemi olarak tanımlanan hastalar sırasıyla Tablo-14A, Tablo-14B ve Tablo-14C'de gösterilmiştir.

Tedavi alan 131 hastadan 46'sının kan kültürü alınırken antifungal tedavi aldığı saptanırken, 85'inin kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi almaya başladığı görüldü (Tablo-14). Kan kültürü alındıktan sonra tedavi başlanan grupta primer kandidemiler ilk sırada saptandı (Tablo-14A). Kandidemi kaynakları arasında kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi başlanma oranları ise 24 hasta (%75) ile en yüksek santral venöz kateter kaynaklı kandidemide saptandı ($p=0,004$). Primer kandidemiler ve batın kaynaklı kandidemiler için bu değerler sırasıyla 36 hasta (%65) ve 25 hasta (%48) olarak bulundu. Reanimasyon YBÜ'de kan kültüründen sonra antifungal tedavi oranları %72 oran ile en yüksek saptanırken bölümler arasında kan kültüründen önce ve sonra tedavi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,180$).

Kan kültürü alınırken antifungal kullanımı olan hastalardan 33'ünün flukonazol, 10'unun ekinokandin tedavisi aldığı görüldü (Tablo-14B). Hastalardan 24'ünün (%52) batın kaynaklı kandidemi grubunda olduğu saptandı. Batın kaynaklı kandidemilerde kan kültürü alınırken antifungal tedavi kullanım oranları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,004$). Kan kültüründen önce ve sonra tedavi alan hastalar arasında flukonazol ve ekinokandin tedavileri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,663$).

Kan kültürü alındıktan sonra tedavi başlanan grupta, kan kültürü alınırken antifungal kullanımı olanlara göre ağır sepsis veya septik şok oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken, YB kabulündeki APACHE-II skorları anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,501$ ve $p=0,031$). Kan kültürü alınırken antifungal tedavi kullanan grup ve kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi başlanan grup arasında 14. ve 28. gün mortalitesi açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,151$ ve $p=0,203$).

Tablo-14: Genel Tedavi Değerlendirmesi

Toplam hasta sayısı	141
Tedavi alamayan hasta sayısı	10 (%7)
Kan kültürü alınırken antifungal tedavi alan hasta sayısı	46 (%33)
Kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi başlanan hasta sayısı	85 (%60)
Breakthrough kandidemi	32 (%23)
Ampirik tedavi	41 (%29)
Hedefe yönelik tedavi	58 (%41)

Tablo-14A: Kan Kültürü Alındıktan Sonra Tedavi Almaya Başlayan Hastalar

Toplam hasta sayısı	85
YBÜ kabul gününde APACHE-II skoru [Ortalama $\pm$ SD (min-max)]	22,2 $\pm$ 7,5 (4-42)
Kan Kültürü alınan günde n (%)	
Sepsis	25 (%29)
Ağır Sepsis veya Septik Şok	60 (%71)
Türler n (%)	
<i>Candida albicans</i>	31 (%37)
<i>Candida tropicalis</i>	8 (%9)
<i>Candida parapsilosis</i>	32 (%38)
<i>Candida glabrata</i>	11 (%13)
<i>Candida kefyr</i>	2 (%2)
<i>Candida krusei</i>	0
<i>Candida haemolensis</i>	0
<i>Candida pelliculosa</i>	0
<i>Candida lusitanae</i>	1 (%1)
Kaynaklar n (%)	
Batın	25 (%29)
Primer	36 (%43)
Santral Venöz Kateter	24 (%28)
Üriner	0
Bölgeler n (%)	
Reanimasyon YBÜ	51 (%60)
Genel Cerrahi YBÜ	22 (%26)
Nöroşirürji YBÜ	2 (%2)
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	9 (%11)
Kardiyoloji YBÜ	1 (%1)
Antifungal Tedavi n (%)	
Flukonazol	60 (%71)
Ekinokandin	22 (%25)
Amfoterisin B ¹	3 (%4)
Diğer Azol ²	0
Tedavi başlanma süresi, gün [Ortalama $\pm$ SD (min-max)]	3,2 $\pm$ 1,6 (1-6)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

¹ İki Lipozomal amfoterisin-B ve bir klasik amfoterisin-B² Vorikonazol ve itraconazol

Tablo-14B: Kandidemi İçin Kan Kültürü Alındığı Sırada Antifungal Tedavi Kullanan Hastalar

Toplam sayı	46
YBÜ kabul gününde APACHE-II skoru [Ortalama $\pm$ SD (min-max)]	25,3 $\pm$ 8,3 (5-46)
Kan Kültürü alınan günde n (%) Sepsis Ağır Sepsis veya Septik Şok	11 (%24) 35 (%76)
Türler n (%) <i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida kefir</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida haemolensis</i> <i>Candida pelliculosa</i> <i>Candida lusitanae</i>	17 (%37) 1 (%2) 13 (%29) 12 (%26) 0 1 (%2) 1 (%2) 1 (%2) 0
Kaynaklar n (%) Batin Primer Santral Venöz Kateter Üriner	24 (%52) 15 (%33) 5 (%11) 2 (%4)
Bölümler n (%) Reanimasyon YBÜ Genel Cerrahi YBÜ Nöroşirürji YBÜ Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ Kardiyoloji YBÜ	20 (%44) 21 (%46) 1 (%2) 4 (%8) 0
Antifungal Tedavi n (%) Flukonazol Ekinokandin Amfoterisin B ¹ Diğer Azol ²	33 (%72) 10 (%22) 1 (%2) 2 (%4)
Tedavi Süresi, gün [Ortalama $\pm$ SD (min-max)]	7,4 $\pm$ 8 (1-44)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi,

¹ Lipozomal Amfoterisin-B

² Vorikonazol ve itrakonazol

Breakthrough kandidemi tanısı alan 32 hasta mevcut idi. Bu hastalarda ortalama tedavi süresi 10,1 $\pm$ 8,3 (3-44) gün olarak saptandı (Tablo-14C). Batın kaynaklı kandidemilerde breakthrough kandidemi saptanma oranları anlamlı olarak bulundu (p=0,003). Kaynaklar arasında yapılan değerlendirmede ise batın kaynaklı kandidemilerde breakthrough kandidemi oranları santral venöz kateter kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,012).

Breakthrough kandidemisi olup flukonazol kullanan 23 hasta (%72) olduğu görülürken breakthrough kandidemisi olan ve olmayan hastalar arasında flukonazol ve ekinokandin kullanım oranları açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,489). Breakthrough kandidemisi olan ve olmayan gruplar arasında ağır sepsis veya septik şok oranları istatistiksel olarak farklı bulunmazken, breakthrough kandidemisi olan grupta YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,718 ve p=0,037). Breakthrough kandidemisi

olan ve olmayan gruplar arasında da 14. ve 28. gün mortalitesi açısından fark saptanmadı (sırasıyla p=0,203 ve p=0,284).

Tablo-14C: Breakthrough Kandidemiler

Toplam sayı	32
YBÜ kabul gününde APACHE-II skoru [Ortalama $\pm$ SD (min-max)]	25,9 $\pm$ 8,9 (5-46)
Kan Kültürü alınan günde n (%)	
Sepsis	8 (%25)
Ağır sepsis veya Septik şok	24 (%75)
Türler n (%)	
<i>Candida albicans</i>	10 (%31)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (%3)
<i>Candida parapsilosis</i>	12 (%38)
<i>Candida glabrata</i>	8 (%25)
<i>Candida kefyr</i>	0
<i>Candida krusei</i>	1 (%3)
<i>Candida haemuleni</i>	0
<i>Candida pelliculosa</i>	0
<i>Candida lusitanae</i>	0
Kaynaklar n (%)	
Batın	18 (%57)
Primer	9 (%28)
Santral Venöz Kateter	3 (%9)
Üriner	2 (%6)
Bölümler n (%)	
Reanimasyon YBÜ	10 (%31)
Genel Cerrahi YBÜ	18 (%57)
Nöroşirürji YBÜ	0
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	4 (%12)
Kardiyoloji YBÜ	0
Antifungal Tedavi n (%)	
Flukonazol	23 (%72)
Ekinokandin	6 (%19)
Amfoterisin B ¹	1 (%3)
Diğer Azol ²	2 (%6)
Tedavi Süresi, gün [Ortalama $\pm$ SD (min-max)]	10,1 $\pm$ 8,3 (3-44)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi,

¹ Lipozomal amfoterisin-B

² Vorikonazol ve itraconazol

Ampirik tedavi alan 41 hasta ve hedefe yönelik tedavi alan 58 hasta saptandı (Tablo-14). Ampirik tedavi grubunda YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru ile ağır sepsis ve septik şok oranları hedefe yönelik tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Mortalite oranları ise ampirik tedavi grubunda hem 14.gün hem de 28. günde anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-15).

Tablo-15: Ampirik ve Hedefe Yönelik Tedavi Karşılaştırması

	Ampirik	Hedefe Yönelik	p
Toplam	41	58	
Yaş (yıl)	57,7 ± 17 (19-89)	53,9 ± 19,2 (19-94)	0,363
Cinsiyet n (%)			0,749
Kadın	19 (%46)	25 (%43)	
Erkek	22 (%54)	33 (%57)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	24,8 ± 7,2 (12-42)	20,8 ± 7,1 (4-39)	0,013
Equal kandida skoru	10 ± 3,6 (6-17)	10,9 ± 4,5 (6-21)	0,402
Toplam yatış süresi, gün¹	20,2 ± 24 (2-109)	34,6 ± 34 (2-132)	0,009
YBÜ yatış süresi, gün¹	10,9 ± 14,7 (2-72)	24,2 ± 28,6 (2-132)	0,006
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	7 (%17)	13 (%22)	0,514
Klinik n (%)			0,129
Reanimasyon	25 (%61)	36 (%62)	
GCYBÜ	14 (%34)	11 (%19)	
NŞYBÜ	1 (%2,5)	2 (%4)	
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	1 (%2,5)	8 (%14)	
Kardiyoloji YBÜ	0	1 (%2)	
Tür n (%)			0,171
<i>C. albicans</i>	19 (%46)	19 (%33)	
<i>C. albicans</i> dışı	22 (%54)	39 (%67)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,102
Batın	17 (%42)	14 (%24)	
Primer	17 (%42)	25 (%43)	
Santral venöz kateter	7 (%16)	19 (%33)	
Üriner	0	0	
Kandidemi başlangıcında n (%)			0,037
Sepsis	7 (%17)	21 (%36)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	34 (%83)	37 (%64)	
TPN n (%)	23 (%56)	25	0,203
SRRT n (%)	5 (%12)	10	0,392
ECMO n (%)	0	2 (%4)	0,503
Nötropeni n (%)	1 (%2,5)	2 (%4)	1
KT-RT (son 6 ay) n (%)	2 (%5)	7 (%12)	0,299
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	16 (%39)	14 (%24)	0,112
İmmünomodülatör kullanımı n (%) ⁴	4 (%10)	3 (%5)	0,444
Steroid Kullanımı n (%)	12 (%29)	15 (%26)	0,708
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	3 (%7)	5 (%9)	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	20 (%49)	25 (%43)	0,576
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	22 (%54)	21 (%36)	0,084
En az bir komorbidite n (%)	34 (%83)	53 (%91)	0,227
Kronik Renal Yetmezlik	5 (%12)	5 (%9)	0,737
Diyabetes Mellitus	10 (%24)	10 (%17)	0,383
Koroner Arter Hastalığı	15 (%37)	14 (%24)	0,180
Hipertansiyon	11 (%27)	14 (%24)	0,761
Solid Organ Malignitesi	8 (%20)	7 (%12)	0,309
Hematolojik Malignite	1 (%2,5)	5 (%9)	0,396
Pankreatit	0	0	
Multitravma	5 (%12)	7 (%12)	1
Otoimmün Hastalık	3 (%7)	4 (%7)	1
Astım-KOAH	2 (%5)	5 (%9)	0,696
Solid Organ Transplantı	3 (%7)	1 (%2)	0,304
Metabolik-Genetik Hastalık	0	4 (%7)	0,140
Karaciğer Yetmezliği	1 (%2,5)	3 (%5)	0,640
Kraniyal Hastalık	5 (%12)	4 (%7)	0,483
Diğer ⁷	2 (%5)	7 (%12)	0,299
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,961
Flukonazol	30 (%73)	40 (%69)	
Ekinokandin	11 (%27)	15 (%26)	
Amfoterisin B	0	3 (%5)	
Toplam Tedavi Süresi	12,6 ± 10,2 (1-48)	15,8 ± 11,6 (1-74)	0,220
14. gün mortalitesi n (%)	19 (%46)	15 (%26)	0,035
28. gün mortalitesi n (%)	25 (%61)	23 (%40)	0,037

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Eşlik eden bakteri üremelerinin olduğu 26 kandidemi saptandı. Kandida üremeleri ve eşlik eden bakteri üremelerinin detayları Tablo-16A ve Tablo-16B’de gösterilmiştir.

Tablo-16A: Kandidemilere Eşlik Eden Bakteriyemiler

	Maya üremesi ile aynı damar yolu	Maya üremesinden farklı damar yolu
Gram Pozitif (n=15) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=10) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (n=1) <i>Staphylococcus hominis</i> (n=1) <i>Enterococcus faecium</i> (n=3)	9 (%60) 6 0 1 2	6 (%40) 4 1 0 1
Gram Negatif (n=11) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7) <i>Acinetobacter baumannii</i> (n=4)	2 (%18) 1 1	9 (%82) 6 3

Tablo-16B: Kandidemilere Eşlik Eden Bakteriyemiler^a

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	Diğer ^b
Gram Pozitif (n=15) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=10) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (n=1) <i>Staphylococcus hominis</i> (n=1) <i>Enterococcus faecium</i> (n=3)	1(A) 1(A)	1(F) 1(A)	5(A) + 1(F) 1(F)	2(F) 1(F)	1(A)
Gram Negatif (n=11) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7) <i>Acinetobacter baumannii</i> (n=4)	3(F) + 1(A) 2(F) + 1(A)	1(F)	2(F)	1(F)	

^a Aynı damar yolundan olan üremeler (A) farklı damar yolundan olan üremeler (F) ile gösterilmiştir.

^b *Candida pelliculosa*

Kandidemi kaynaklarına göre demografik, epidemiyolojik ve klinik veriler Tablo-17’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel değerlendirme batın, santral venöz kateter ve primer kandidemiler arasında yapılmıştır. Üriner kaynaklı kandidemiler sayının az olması nedeniyle istatistiksel analizin dışında tutulmuştur.

Batın, primer ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemiler için eşlik eden bakteriyemiler arasında farklılık tespit edilmedi ($p=0,170$). Gram pozitif ve gram negatif üremeler açısından değerlendirildiğinde de anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,457$; $p=0,442$).

Batın, santral venöz kateter kaynaklı kandidemi ve primer kandidemiler arasında equal kandida skoru açısından anlamlı farklılık bulundu ($p=0,010$). Santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde equal kandida skoru, batın kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, primer kandidemiler ile benzer saptandı.

Reanimasyon YBÜ’de batın kaynaklı kandidemiler, primer kandidemi ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak düşük bulunurken, Genel Cerrahi YBÜ’de batın kaynaklı kandidemiler primer ve santral

venöz kateter kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

TPN kullanım oranları primer kandidemilerde batın kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, santral venöz kateter kaynaklı kandidemiler ile benzer bulundu ($p<0,001$).

Batın kaynaklı kandidemilerde batın cerrahisi geçirme oranları primer ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Batın kaynaklı kandidemilerde solid organ malignitesi varlığı primer kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$).

Steroid kullanım oranları ise primer kandidemide batın kaynaklı kandidemiye göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, santral venöz kateter kaynaklı kandidemiler ile benzer bulundu ($p=0,021$).

Santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde kardiyovasküler hastalık oranları batın kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, primer kandidemiler ile benzer saptandı ($p=0,027$).

C. albicans ve *C. albicans* dışı türler açısından ve kandida türleri açısından enfeksiyon kaynakları açısından farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,365$; $p=0,592$).

Kandidemilerde ağır sepsis veya septik şok için gelişmesi açısından risk faktörleri değerlendirmesi analize alınan 141 hasta üzerinden yapılmış olup; demografik, epidemiyolojik ve klinik risk faktörleri Tablo-18'de gösterilmiştir.

Sepsise karşı ağır sepsis veya septik şok grubu değerlendirildiğinde multitravma varlığı ağır sepsis veya septik şok grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunurken (koruyucu olarak); yaş, YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru, TPN ve steroid kullanımı, koroner arter hastalığı varlığı ve en az bir immünsüpresif durum varlığı ağır sepsis veya septik şok grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Çok değişkenli analiz ile yapılan değerlendirmede ise yalnızca YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru ve TPN kullanımının ağır sepsis veya septik şok riskini artırdığı saptandı (Tablo-19).

Tablo-17: Kandidemi Kaynaklarına Göre Hastaların Demografik, Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri

	SVK (n=32)	Batın (n=52)	Primer (n=55)	Üriner (n=2)	P ¹
Yaş (yıl)	51,7 ± 20,8 (19-94)	55,9 ± 18,1 (19-95)	58,9 ± 17,4 (23-90)	61,5 ± 10,6 (54-69)	0,256
Cinsiyet n (%)					0,767
Kadın	14 (%43)	27 (%52)	27 (%49)	%100 (2)	
Erkek	18 (%57)	25 (%48)	28 (%51)	0	
YBÜ kabul gününde APACHE-II skoru	22,9 ± 6,9 (12-40)	23,9 ± 7,5 (9-46)	23,6 ± 8,7 (4-42)	31 ± 9,8 (24-38)	0,746
Equal kandida Skoru	10,9 ± 4,2 (6-21)	9,9 ± 4,1 (6-18)	10 ± 4 (6-21)	11 ± 2,8 (9-13)	0,010*
Toplam hastane yatış süresi ² (gün)	26,6 ± 25,2 (2-97)	27,3 ± 19 (2-87)	37,4 ± 53,2 (2-321)	11,5 ± 4,9 (8-15)	0,577
Toplam YBÜ yatış süresi ² (gün)	18,4 ± 22,4 (2-87)	17,5 ± 17 (2-72)	25,3 ± 49,4(2-321)	6,5 ± 0,7 (6-7)	0,818
En az bir komorbidite n (%)	32 (%98)	48 (%92)	50 (%90)	2 (%100)	0,585
En az bir immünsüpresif durum ³	14 (%44)	25 (%48)	26 (%47)	2 (%100)	0,924
En az bir anatomik bölgede koloni-zasyon n (%)	9 (%28)	21 (%40)	26 (%47)	1 (%50)	0,214
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ⁴	3 (%9)	9 (%17)	15 (%26)	0	0,170
Breakthrough kandidemi n (%) ⁵	3 (%9)	18 (%35)	9 (%16)	2 (%100)	0,012*
Batın cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	5 (%16)	38 (%73)	6 (%10)	1 (%50)	<0,001**
Kan Kültürü alınan günde n (%)					0,747
Sepsis	7 (%22)	12 (%23)	16 (%29)	1 (%50)	
Ağır sepsis veya Septik şok	25 (%78)	40 (%77)	39 (%71)	1 (%50)	
Bölüm n (%)					<0,001**
Reanimasyon YBÜ	23 (%72)	15 (%29)	39 (%71)	2 (%100)	
Genel Cerrahi YBÜ	3 (%9)	34 (%65)	7 (%13)	0	
Nöroşirürji YBÜ	0	0	3 (%6)	0	
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	6 (%19)	3 (%6)	4 (%7)	0	
Kardiyooloji YBÜ	0	0	2 (%3)	0	
Türler n (%)					0,592
<i>C. albicans</i>	9 (%28)	22 (%42)	23 (%41,8)	1 (%50)	
<i>C. tropicalis</i>	3 (%9)	2 (%4)	4 (%7,3)	0	
<i>C. parapsilosis</i>	14 (%44)	15 (%29)	18 (%32,8)	0	
<i>C. glabrata</i>	5 (%16)	11 (%21)	6 (%10,9)	1 (%50)	
<i>C. krusei</i>	0	1 (%2)	0	0	
<i>C. kefyr</i>	1 (%3)	0	2 (%3,6)	0	
Diğer	0	1 (%2) ****	2 (%3,6) *****	0	
TPN n (%)	16 (%50)	39 (%75)	20 (%36)	%50 (1)	<0,001***
SRRT n (%)	5 (%16)	9 (%17)	8 (%14,5)	0	0,815
ECMO n (%)	0	0	2 (%3,6)	0	0,338
Nötropeni n (%)	1 (%3)	0	4 (%7,2)	0	0,109
Steroid Kullanımı n (%)	7 (%22)	7 (%13)	20 (%36,3)	0	0,021***
Uzamsız Steroid Kullanımı ⁶	2 (%6)	3 (%6)	7 (%13)	0	0,401
Pulse Steroid	0	0	0	0	
KT-RT (Son 6 ay) n (%)	6 (%19)	5 (%10)	8 (%14,5)	0	0,693
İmmünomodülatör kullanımı n (%) ⁷	2 (%6)	2 (%4)	3 (%5,4)	0	0,891
Komorbiditeler n (%)					
Kronik Renal Yetmezlik	3 (%9)	4 (%8)	7 (%13)	0	0,680
Diabetes Mellitus	8 (%25)	8 (%15)	11 (%20)	0	0,552
Koroner Arter Hastalığı	13 (%41)	%15,4 (8)	18 (%33)	1 (%50)	0,027*
Hipertansiyon	8 (%25)	%21 (11)	14 (%25)	0	0,912
Solid Organ Malignitesi	6 (%19)	%34,6 (18)	3 (%5)	1 (%50)	0,001***
Hematolojik Malignite	3 (%9)	0	5 (%9)	0	0,054
Pankreatit	0	2 (%4)	2 (%2)	0	0,615
Multitravma	3 (%9)	3 (%6)	8 (%15)	0	0,317
Otoimmün Hastalık	2 (%6)	3 (%6)	6 (%10)	1 (%50)	0,666
Astım-KOAH	1 (%3)	2 (%4)	5 (%9)	0	0,462
Solid Organ Transplantı	1 (%3)	2 (%4)	2 (%2)	0	0,834
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%6)	2 (%4)	3 (%5)	0	0,891
Karaciğer Yetmezliği	0	4 (%8)	2 (%2)	0	0,240
Kraniyal Hastalık	3 (%9)	1 (%2)	8 (%15)	0	0,055
Diğer ⁸	3 (%9)	6 (%12)	3 (%5)	0	0,373
Tedavi almayan n (%)	3 (%9)	3 (%6)	4 (%7)	0	0,842
Erken Tedavi (<48 saat)	12 (%38)	35 (%67)	29 (%53)	2 (%100)	0,104
Antifungal Ajan n (%)					0,711
Flukonazol	22 (%69)	34 (%65)	35 (%64)	2 (%100)	
Ekinokandin	6 (%19)	14 (%27)	12 (%22)	0	
Diğer ⁹	1 (%3)	1 (%2)	4 (%7)	0	
14. gün mortalitesi n (%)	9 (%28,1)	23 (%44)	27 (%49)	0	0,153
28. gün mortalitesi n (%)	16 (%50)	29 (%55,7)	32 (%58)	0	0,759

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

SVK: Santral venöz kateter, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

¹Üriner kaynaklı kandidemiler vaka sayısı nedeniyle istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Batın, primer ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemiler arasında yapılan analiz sonucunun p değerleri verilmiştir.

²Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

³Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplice edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁴Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁵Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

⁶Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı.

⁷Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁸Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁹Dört hastada amfoterisin-b, bir hastada vorikonazol, bir hastada itraconazol kullanılmıştır.

¹⁰Batın kaynaklı ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemi arasında fark saptandı.

¹¹Batın kaynaklı ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemi ile batın kaynaklı kandidemi ve primer kandidemi arasında fark saptandı.

***Batın kaynaklı kandidemi ve primer kandidemi arasında fark saptandı.

**** *C. haemulonii*,

***** *C. pelliculosa*, *C. lusitana*

Tablo-18: Kandideminin İlk Gününde Sepsis Oranlarının Değerlendirilmesi

	Sepsis	Ağır Sepsis veya Septik Şok	p
Sayı (n)	36	105	
Yaş (yıl)	50,4 ± 17,1 (23-95)	58,3 ± 18,6 (19-94)	0,011
Cinsiyet n (%)			0,885
Kadın	17 (%47)	53 (%51)	
Erkek	19 (%53)	52 (%49)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	19 ± 7,7 (4-37)	25,3 ± 7,4 (9-46)	<0,001
Equal candida skoru	10,8 ± 4,9 (6-21)	10 ± 3,7 (6-17)	0,467
Toplam yatış süresi, gün¹	31,7 ± 31 (2-120)	30,7 ± 39 (2-321)	0,733
YBÜ yatış süresi, gün¹	17,5 ± 19 (2-74)	21,9 ± 38 (2-321)	0,589
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ²			0,951
Gram Negatif	12 (%34)	14 (%13)	
Gram Pozitif	5 (%14)	6 (%6)	
	7 (%20)	8 (%7)	
Breakthrough kandidemi n (%) ³	8 (%22)	24 (%23)	0,937
Klinik n (%)			0,239
Reanimasyon YBÜ	21 (%58)	58 (%55)	
Genel Cerrahi YBÜ	12 (%33)	32 (%31)	
Nöroşirürji YBÜ	2 (%6)	1 (%1)	
Göğüs-Kardiyom Damar Cerrahisi YBÜ	1 (%3)	12 (%11)	
Kardiyoloji YBÜ	0	2 (%2)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,616
Batın	12 (%33)	40 (%38)	
Primer (diğer)	16 (%44)	39 (%37)	
Santral Venöz Kateter	7 (%20)	25 (%24)	
Üriner	1 (%3)	1 (%1)	
Türler n (%)			0,987
<i>C. albicans</i>	14 (%39)	41 (%39)	
<i>C. albicans</i> dışı	22 (%61)	64 (%61)	
TPN n (%)	12 (%33)	64 (%61)	0,004
SRRT n (%)	3 (%8)	19 (%18)	0,164
ECMO n (%)	1 (%3)	1 (%1)	0,447
Nötropeni n (%)	0	5 (%5)	0,329
KT-RT (son 6 ay) n (%)	2 (%6)	14 (%13)	0,360
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	11 (%31)	38 (%36)	0,517
İmmünmodülatör kullanımı n (%) ⁴	0	7 (%7)	0,191
Steroid Kullanımı n (%)			0,042
Uzamış ⁵	4 (%11)	30 (%29)	
Pulse Steroid	2 (%6)	5 (%5)	
	0	0	
En az bir immünsüpresif durum n (%) ⁶	12 (%33)	55 (%52)	0,048
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	13 (%36)	44 (%42)	0,541
En az bir komorbidite n (%)	31 (%86)	95 (%91)	0,532
Kronik Renal Yetmezlik	1 (%3)	13 (%12)	0,117
Diyabetes Mellitus	5 (%14)	22 (%21)	0,353
Koroner Arter Hastalığı	3 (%8)	37 (%35)	0,002
Hipertansiyon	7 (%19)	25 (%24)	0,589
Solid Organ Malignitesi	7 (%19)	21 (%20)	0,943
Hematolojik Malignite	0	8 (%7)	0,114
Pankreatit	0	3 (%3)	0,570
Multitravma	7 (%19)	7 (%7)	0,047
Otoimmün Hastalık	2 (%6)	10 (%10)	0,731
Astım-KOAH	1 (%3)	7 (%7)	0,680
Solid Organ Transplantı	0	4 (%4)	0,572
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%6)	5 (%5)	1
Karaciğer Yetmezliği	1 (%3)	4 (%4)	1
Kraniyal Hastalık	5 (%14)	7 (%7)	0,184
Diğer ⁷	4 (%11)	9 (%9)	0,739
14. gün mortalitesi n (%)	2 (%6)	57 (%54)	<0,001
28. gün mortalitesi n (%)	5 (%14)	72 (%69)	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcından önceki 48 içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

³Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

⁴Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlar-
dan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

Tablo-19: Kandidemilerde Ağır Sepsis veya Septik Şok Gelişimi Açısından Bağımsız Risk Faktörleri

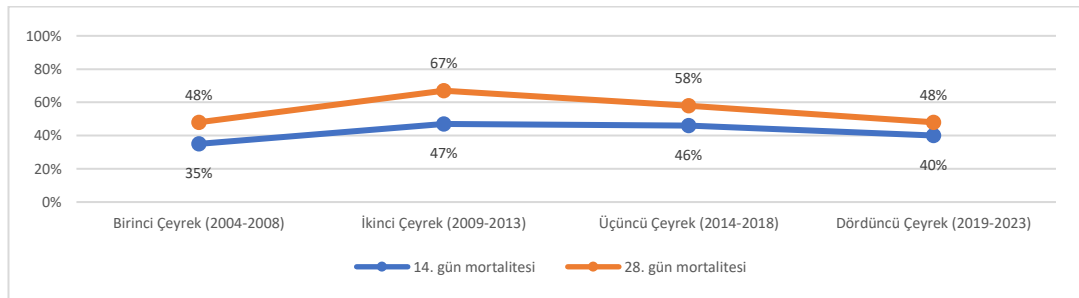
	p	OR	OR 95% Güven Aralığı	
			Alt	Üst
TPN Kullanımı	0,016	3,073	1,228	7,690
YBÜ Kabulünde APACHE- II Skoru	0,002	1,120	1,041	1,205

TPN: Total parenteral nütrisyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tüm kandidemilerde 14. gün ve 28. gün mortalitesi sırasıyla %41,8 (n=59) ve %54,6 (n=77) olarak bulundu. Dönemlere göre ölüm oranlarına bakıldığında en yüksek ölüm oranları 2009-2013 yılları arasında saptandı (Tablo-20). Mortalite seyrine bakıldığında son çeyrek döneminde mortalite oranlarının daha düşük olduğu görülmekle beraber dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil-6) (14. ve 28. gün mortalitesi açısından sırasıyla p=0,735 ve p=0,307).

Tablo-20: Dönemlere Göre Genel Mortalite Oranları

	14. gün mortalitesi	28. gün mortalitesi
1. Çeyrek (2004-2008)	%35 (10/29)	%48 (14/29)
2. Çeyrek (2009-2013)	%47 (17/36)	%67 (24/36)
3. Çeyrek (2014-2018)	%46 (11/24)	%58 (14/24)
4. Çeyrek (2019-2023)	%40 (21/52)	%48 (25/52)



Şekil-6: Dönemlere Göre Mortalite Seyri

Türlere göre mortalitelere bakıldığında *Candida tropicalis* 14. ve 28. gün mortalitesi sırasıyla %66 ve %77 olarak saptanırken, *Candida albicans* için bu oranlar sırasıyla %51 ve %60 olarak bulundu. *C. albicans* dışı türlerden *Candida krusei*, *Candida haemulonii*, *Candida lusitanae*, *Candida pelliculosa* kandidemilerinde 14. ve 28. günde mortalite görülmedi (Tablo-21).

C. albicans ve *C. albicans* dışı türler arasında 14. ve 28. gün mortalitesinde fark bulunmadı (sırasıyla p=0,081 ve p=0,30).

Tablo-21: Kandida Türlerine Göre 14. ve 28. Gün Genel Mortalite Oranları

14. gün mortalitesi % (n)	
<i>Candida albicans</i> (n)	%50,9 (28/55)
<i>Candida tropicalis</i> (n)	%66,6 (6/9)
<i>Candida parapsilosis</i> (n)	%34 (16/47)
<i>Candida glabrata</i> (n)	%30,4 (7/23)
<i>Candida krusei</i> (n)	0
<i>Candida kefyr</i> (n)	%66,6 (2/3)
Diğer*	0
28. gün mortalitesi % (n)	
<i>Candida albicans</i> (n)	%60 (33/55)
<i>Candida tropicalis</i> (n)	%77,7 (7/9)
<i>Candida parapsilosis</i> (n)	%44,6 (21/47)
<i>Candida glabrata</i> (n)	%56,5 (13/23)
<i>Candida krusei</i> (n)	%100 (1/1)
<i>Candida kefyr</i> (n)	%66,6 (2/3)
Diğer*	0

* *Candida haemulonii*, *Candida lusitanae*, *Candida pelliculosa*

Enfeksiyon kaynaklarına göre mortaliteye bakıldığında ise en yüksek mortalite primer kandidemde saptanırken 14. ve 28. gün mortaliteleri sırasıyla %49 ve %58 olarak bulundu. Batın kaynaklı kandidemde 14. ve 28. gün mortaliteleri sırasıyla %44,2 ve %55,7 iken, santral venöz kateter kaynaklı kandidemde bu oranlar sırasıyla %28 ve %50 olarak bulundu (Tablo-22)

Tablo-22: Kandidemi Kaynaklarına Göre 14. ve 28. Gün Genel Mortalite Oranları

14. gün mortalitesi % (n)	
Santral Venöz Kateter	%28 (9/32)
Batın	%44,2 (23/52)
Primer	%49 (27/55)
Üriner	0
28. gün mortalitesi % (n)	
Santral Venöz Kateter	%50 (16/32)
Batın	%55,7 (29/52)
Primer	%58 (32/55)
Üriner	0

Tablo-23: Bölümlere Göre 14. ve 28. Gün Mortalite Oranları

	14. gün mortalitesi	28. gün mortalitesi
Reanimasyon YBÜ	%41,7 (33/79)	%54,4 (43/79)
Genel Cerrahi YBÜ	%43,1 (19/44)	%52,2 (23/44)
Nöroşirürji YBÜ	0	%33,3 (1/3)
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	%38,4 (5/13)	%61,5 (8/13)
Kardiyoloji YBÜ	%100 (2/2)	%100 (2/2)

Bölümlere göre mortalite oranları ise Tablo-23'de verilmiştir. Kandidate-milerin %87'sini (n=123) oluşturan Reanimasyon YBÜ ve Genel Cerrahi YBÜ'deki mortalite oranları ise sırasıyla Tablo-23A ve Tablo-23B'de verilmiştir. Her iki yoğun bakım ünitesinde de en yüksek mortalite oranları ikinci dönemde görülürken, 14. ve 28. gün mortalitesi açısından dönemler arasında anlamlı fark saptanmadı (Reanimasyon YBÜ için 14. ve 28. gün mortalitesi sırasıyla $p=0,955$ ve $p=685$, Genel Cerrahi YBÜ için 14 ve 28. gün mortalitesi sırasıyla $p=0,415$ ve $p=501$).

Tablo-23A: Reanimasyon YBÜ'de 14. ve 28. Gün Mortalite Oranları

	Reanimasyon YBÜ	
	14. gün mortalitesi	28. gün mortalitesi
1. Çeyrek (2004-2008)	%43 (6/14)	%50 (7/14)
2. Çeyrek (2009-2013)	%39 (10/26)	%62 (16/26)
3. Çeyrek (2014-2018)	%47 (8/17)	%59 (10/17)
4. Çeyrek (2019-2023)	%41 (9/22)	%46 (10/22)

Tablo-23B: Genel Cerrahi YBÜ'de 14. ve 28. Gün Mortalite Oranları

	Genel Cerrahi YBÜ	
	14. gün mortalitesi	28. gün mortalitesi
1. Çeyrek (2004-2008)	%29 (2/7)	%29 (2/7)
2. Çeyrek (2009-2013)	%71 (5/7)	%71 (5/7)
3. Çeyrek (2014-2018)	%34 (2/6)	%50 (3/6)
4. Çeyrek (2019-2023)	%42 (10/24)	%54 (13/24)

Tedavi etkinliği ve mortalite değerlendirmesi, daha önce belirtilen kriterlere göre yapılmıştır. Çalışma tasarımı Şekil-4'te, tedavi değerlendirme şeması Şekil-3'te gösterilmiştir. Analize alınan 116 hastanın demografik, klinik ve tedavi verileri irdelenmiş ve mortaliteye etki eden faktörler Tablo-24 ve Tablo-25'te gösterilmiştir. 14. ve 28. gün mortalitesine etki eden ve anlamlı olanlar faktörler çok değişkenli analizde tekrar değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo-26 ve Tablo-27'de gösterilmiştir.

Tedavi ve mortalite değerlendirmesinin yapıldığı 116 hastada flukonazol ve ekinokandin tedavi oranlarının karşılaştırması ise Tablo-28'de gösterilmiştir. En az bir immünsüpresif durum, KRY, DM, SRRT oranları ile *C. albicans* dışı türlerin oranı ekinokandin kullanılan grupta anlamlı olarak yüksek saptanırken; klinik ağırlık (kandidemi başlangıcında ağır sepsis veya septik şok varlığı, YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru) veya mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo-28).

Tablo-24: 14. Günde Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam n=116	34 (%29)	82 (%71)	
Yaş (yıl)	57,1 ± 18,2 (19-86)	56 ± 19,1 (19-95)	0,736
Cinsiyet n (%)			0,598
Kadın	16 (%47)	43 (%52)	
Erkek	18 (%53)	39 (%48)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	23,9 ± 6,8 (9-42)	21,9 ± 7,4 (4-40)	0,247
Equal kandida skoru	10 ± 3,8 (6-16)	10,5 ± 4,3 (6-21)	0,645
Toplam yatış süresi, gün¹	31,8 ± 26,9 (2-109)	29,8 ± 31,2 (2-132)	0,372
YBÜ yatış süresi, gün¹	19,2 ± 19,8 (2-74)	20,6 ± 25,7 (2-132)	0,508
Breakthrough kandidemi n (%) ²	11 (%32)	17 (%21)	0,183
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	7 (20)	17 (%21)	0,986
Klinik n (%)			0,544
Reanimasyon	16 (%47)	46 (%56)	
GÇYBÜ	14 (%41)	25 (%30)	
NŞYBÜ	0	3 (%4)	
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	4 (%12)	8 (%10)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Tür n (%)			0,151
<i>C. albicans</i>	16 (%47)	27 (%33)	
<i>C. albicans</i> dışı	18 (%53)	55 (%67)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,329
Batın	13 (%38)	29 (%35)	
Primer	16 (%47)	28 (%34)	
Santral venöz kateter	5 (%15)	23 (%28)	
Üriner	0	2 (%3)	
Kandidemi başlangıcında n (%)			<0,001
Sepsis	2 (%6)	34 (%41)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	32 (%94)	48 (%59)	
TPN n (%)	27 (%79)	36 (%44)	<0,001
SRRT n (%)	4 (%12)	11 (%13)	1
ECMO n (%)	0	2 (%3)	1
Nötropeni n (%)	3 (%9)	0	0,024
KT-RT (son 6 ay) n (%)	7 (%20)	4 (%5)	0,014
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	12 (%35)	31 (%38)	0,799
İmmünomodülatör kullanımı n (%) ⁴	2 (%6)	5 (%6)	1
Steroid Kullanımı n (%)	12 (%35)	15 (%18)	0,049
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	3 (%9)	7 (%9)	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	18 (%53)	34 (%41)	0,258
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	15 (%44)	35 (%43)	0,887
En az bir komorbidite n (%)	32 (%94)	72 (%88)	0,505
Kronik Renal Yetmezlik	6 (%17)	5 (%6)	0,079
Diyabetes Mellitus	7 (%20)	16 (%20)	0,895
Koroner Arter Hastalığı	10 (%29)	22 (%27)	0,777
Hipertansiyon	6 (%17)	22 (%27)	0,293
Solid Organ Malignitesi	6 (%17)	16 (%20)	0,816
Hematolojik Malignite	5 (%15)	1 (%1)	0,008
Pankreatit	1 (%3)	2 (%3)	1
Multitravma	1 (%3)	12 (%15)	0,104
Otoimmün Hastalık	2 (%6)	6 (%7)	1
Astım-KOAH	2 (%6)	5 (%6)	1
Solid Organ Transplantı	1 (%3)	3 (%4)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%6)	2 (%3)	0,579
Karaciğer Yetmezliği	1 (%3)	1 (%1)	0,502
Kraniyal Hastalık	4 (%12)	6 (%7)	0,476
Diğer ⁷	3 (%9)	10	0,753
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,562
Flukonazol	23 (%68)	65 (%79)	
Ekinokandin	8 (%23)	17 (%21)	
Amfoterisin B	3 (%9)	0	
Erken Tedavi (<48 saat)	26 (%76)	40 (%49)	0,006

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, Solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-25: 28. Günde Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam n=116	52 (%45)	64 (%55)	
Yaş (yıl)	55,6 ± 19,5 (19-95)	57,1 ± 18,3 (19-94)	0,752
Cinsiyet n (%)			0,589
Kadın	25 (%48)	34 (%53)	
Erkek	27 (%52)	30 (%47)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II	23,7 ± 6,8 (9-42)	21,5 ± 7,7 (4-40)	0,126
Equal kandida skoru	9,6 ± 3,7 (6-17)	11 ± 4,4 (6-21)	0,100
Toplam yatış süresi, gün¹	31 ± 29,8 (2-132)	29,8 ± 30,2 (2-132)	0,724
YBÜ yatış süresi, gün¹	20,1 ± 24,4 (2-132)	20,6 ± 23,7 (2-95)	1
Breakthrough kandidemi n (%) ²	15 (%29)	12 (%19)	0,285
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	10 (%19)	12 (%19)	0,727
Klinik n (%)			0,726
Reanimasyon YBÜ	26 (%50)	36 (%56)	
Genel Cerrahi YBÜ	18 (%35)	21 (%33)	
Nöroşirürji YBÜ	1 (%2)	2 (%3)	
Göğüs-Kardiyom Damar Cerrahisi YBÜ	7 (%13)	5 (%8)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Tür n (%)			0,505
<i>C. albicans</i>	21 (%40)	22 (%34)	
<i>C. albicans</i> dışı	31 (%60)	42 (%66)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,776
Batın	19 (%37)	23 (%36)	
Primer	21 (%40)	23 (%36)	
Santral venöz kateter	12 (%23)	16 (%25)	
Üriner	0	2 (%3)	
Kandidemi başlangıcında n (%)			<0,001
Sepsis	5 (%10)	31 (%48)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	47 (%90)	33 (%52)	
TPN n (%)	37 (%71)	26 (%41)	0,001
SRRT n (%)	6 (%12)	9 (%14)	0,687
ECMO n (%)	0	2 (%3)	0,501
Nötropeni n (%)	3 (%6)	0	0,087
KT-RT (son 6 ay) n (%)	8 (%15)	3 (%5)	0,062
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	21 (%40)	22 (%34)	0,505
İmmünmodülatör kullanımı n (%)⁴	4 (%8)	3 (%5)	0,699
Steroid Kullanımı n (%)	15 (%29)	12 (%19)	0,201
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	5 (%10)	5 (%8)	0,751
En az bir immünsüpresif durum n (%) ⁶	26 (%50)	26 (%41)	0,313
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	25 (%48)	25 (%39)	0,330
En az bir komorbidite n (%)	48 (%92)	56 (%88)	0,398
Kronik Renal Yetmezlik	8 (%15)	3 (%5)	0,062
Diyabetes Mellitus	9 (%17)	14 (%22)	0,539
Koroner Arter Hastalığı	15 (%29)	17 (%27)	0,784
Hipertansiyon	12 (%23)	16 (%25)	0,810
Solid Organ Malignitesi	11 (%21)	11 (%17)	0,588
Hematolojik Malignite	5 (%10)	1 (%2)	0,088
Pankreatit	1 (%2)	2 (%3)	1
Multitravma	2 (%4)	11 (%17)	0,023
Otoimmün Hastalık	4 (%8)	4 (%6)	1
Astım-KOAH	2 (%4)	5 (%8)	0,240
Solid Organ Transplantı	2 (%4)	2 (%3)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%4)	2 (%3)	1
Karaciğer Yetmezliği	1 (%2)	1 (%2)	1
Kraniyal Hastalık	5 (%10)	5 (%8)	0,751
Diğer ⁷	4 (%8)	9 (%14)	0,279
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,701
Flukonazol	39 (%75)	49 (%77)	
Ekinokandin	10 (%19)	15 (%23)	
Diğer	3 (%6)	0	
Erken Tedavi (<48 saat)	37 (%71)	29 (%45)	0,005

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre
²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.
³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.
⁴Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).
⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı
⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.
⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolityazis, madde bağımlılığı
⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Kandideminin 14. gününde ölenlerde; ağır sepsis veya septik şok, nötropeni, hematolojik malignite, TPN kullanımı, KT-RT öyküsü, steroid kullanımı ve erken tedavi başlanma (<48 saat) oranları anlamlı olarak yüksek saptandı. Çok değişkenli analizde ise ağır sepsis veya septik şok varlığı, TPN kullanımı, KT-RT öyküsü ve hematolojik malignite varlığının 14. günde mortalite riskini arttırdığı görüldü (Tablo-26).

Tablo-26: 14. Gün Mortalite Analizinde Bağımsız Risk Faktörleri

	p	OR	OR 95% Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Ağır Sepsis veya Septik Şok Varlığı	0,011	5,854	1,221	28,060
TPN	0,029	12,687	2,681	60,040
KT-RT	0,001	9,807	1,270	75,736
Hematolojik Malignite	0,027	33,677	2,273	499,045

TPN: Total parenteral nütrisyon, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi

Kandideminin 28. gününde ölenlerde ağır sepsis veya septik şok varlığı, TPN kullanımı ve erken tedavi başlanma oranları anlamlı olarak yüksek saptanırken, multitravma varlığı anlamlı olarak düşük bulundu. Çok değişkenli analizde ise ağır sepsis veya septik şok varlığı, TPN kullanımının 28. günde mortalite riskini arttırdığı görüldü (Tablo-27)

Tablo-27: 28. Gün Mortalite Analizinde Risk Bağımsız Faktörleri

	p	OR	OR 95% Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Ağır Sepsis veya Septik Şok Varlığı	<0,001	7,206	2,480	20,936
TPN	0,023	2,656	1,143	6,170

TPN: Total parenteral nütrisyon

Tablo-28: Flukonazol ve Ekinokandin Tedavilerinin Karşılaştırılması

	Flukonazol	Ekinokandin	p
Toplam	88	25	
Yaş (yıl)	55,4 ± 17,7 (19-86)	59,9 ± 22,3 (19-95)	0,312
Cinsiyet n (%)			0,596
Kadın	44 (%50)	14 (%56)	
Erkek	44 (%50)	11 (%44)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	22,3 ± 7,4 (5-42)	23,6 ± 7,6 (4-40)	0,332
Equal kandida skoru	10,6 ± 4,2 (6-21)	9,8 ± 4 (6-18)	0,505
Toplam yatış süresi, gün¹	29,3 ± 30 (2-132)	32,4 ± 29 (2-120)	0,408
YBÜ yatış süresi, gün¹	19,8 ± 23,2 (2-132)	22,4 ± 25 (2-87)	0,720
Breakthrough kandidemi n (%) ²	20 (%23)	6 (%24)	0,894
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	19 (%22)	5 (%20)	0,864
Klinik n (%)			0,322
Reanimasyon YBÜ	49 (%56)	10 (%40)	
Genel Cerrahi YBÜ	27 (%31)	12 (%48)	
Nöroşirürji YBÜ	2 (%2)	1 (%4)	
Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	10 (%11)	2 (%8)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Tür n (%)			0,001
<i>C. albicans</i>	42 (%48)	1 (%4)	
<i>C. albicans</i> dışı	46 (%52)	24 (%96)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,864
Batın	31 (%35)	11 (%44)	
Primer	33 (%38)	8 (%32)	
Santral venöz kateter	22 (%25)	6 (%24)	
Üriner	2 (%2)	0	
Kandidemi başlangıcında n (%)			0,149
Sepsis	31 (%35)	5 (%20)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	57 (%65)	20 (%80)	
TPN n (%)	47 (%53)	14 (%56)	0,819
SRRT n (%)	5 (%6)	10 (%40)	0,001
ECMO % (n)	2 (%2)	0	1
Nötropeni % (n)	1 (%1)	1 (%4)	0,395
KT-RT (son 6 ay) % (n)	6 (%7)	3 (%12)	0,412
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	32 (%36)	11 (%44)	0,488
İmmünmodülatör kullanımı n (%)⁴	4 (%5)	3 (%12)	0,180
Steroid Kullanımı n (%)	16 (%18)	9 (%36)	0,058
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	6 (%7)	2 (%8)	1
En az bir immünsüpresif durumu olan hasta sa-	34 (%39)	16 (%64)	0,024
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	34 (%39)	15 (%60)	0,057
En az bir komorbidite olan hasta sayısı n (%)	77	24 (%64)	0,296
Kronik Renal Yetmezlik	5 (%6)	6 (%24)	0,014
Diyabetes Mellitus	14 (%16)	9 (%36)	0,028
Koroner Arter Hastalığı	24 (%27)	7 (%28)	0,943
Hipertansiyon	22 (%25)	6 (%24)	0,919
Solid Organ Malignitesi	16 (%18)	6 (%24)	0,570
Hematolojik Malignite	3 (%3)	2 (%8)	0,306
Pankreatit	3 (%3)	0	1
Multitravma	12 (%14)	1 (%4)	0,291
Otoimmün Hastalık	4 (%5)	3 (%12)	0,180
Astım-KOAH	6 (%7)	1 (%4)	1
Solid Organ Transplantı	3 (%3)	1 (%4)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%2)	2 (%8)	0,212
Karaciğer Yetmezliği	1 (%1)	1 (%4)	0,395
Kraniyal Hastalık	7 (%8)	3 (%12)	0,689
Diğer ⁷	10 (%11)	3 (%12)	1
Erken Tedavi (<48 saat)	48 (%55)	16 (%64)	0,4
14. gün mortalitesi n (%)	23 (%26)	8 (%32)	0,562
28. gün mortalitesi n (%)	39 (%44)	10 (%40)	0,701

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CSA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlar-
dan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

Batın kaynaklı, santral venöz kateter kaynaklı ve primer kandidemilerdeki 14. gün ve 28. gün mortalitesine etki eden faktörler ayrıca değerlendirildi. Batın kaynaklı kandidemiler için Tablo-29 ve Tablo-30'da, primer kandidemiler için Tablo-31 ve Tablo-32'de, santral venöz kateter kaynaklı kandidemiler için Tablo-33 ve Tablo-34'te tek değişkenli analiz sonuçları gösterilmiştir.

Batın kaynaklı kandidemide 14. günde ölenlerde, TPN kullanım oranı ve ağır sepsis veya septik şok varlığı anlamlı olarak yüksek iken, 28. günde ölenlerde sadece ağır sepsis veya septik şok varlığı anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo-29 ve Tablo-30). Çok değişkenli analizde 14. gün mortalitesinde anlamlı risk faktörü bulunmazken, 28. günde mortalite açısından tek risk faktörü ağır sepsis veya septik şok varlığı olarak saptandı (Tablo-35).

Primer kandidemilerde, 14. günde ölen hastalarda YBÜ kabulünde APACHE-II skoru, TPN kullanımı, ağır sepsis veya septik şok oranları yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek iken, multitravma oranları anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo-31). 28. günde ölen hastalar değerlendirildiğinde TPN kullanımı ile ağır sepsis veya septik şok oranları yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek, multitravma oranları ise anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo-32). Çok değişkenli analizde erken tedavi (<48 saat) ve TPN kullanımının 14. günde mortalite riskini arttırdığı saptanırken, 28. gün mortalitesinde sadece TPN kullanımının riski arttırdığı bulundu ($p=0,006$, OR:10,05) (Tablo-35).

Santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde 14. günde ölenlerde steroid kullanımı, hematolojik malignite ve solid organ transplant alıcı oranları yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-33). Ağır sepsis veya septik şok oranı ve batın cerrahisi geçirme oranları ise 28. günde ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo-34). Çok değişkenli analizde hem 14. hem de 28. gün mortalitesi açısından anlamlı risk faktörü bulunmadı.

Tablo-29: Batın Kaynaklı Kandidemilerde 14. Gün Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam sayı	13	29	
Cinsiyet			0,588
Kadın	6 (%46)	16 (%55)	
Erkek	7 (%54)	13 (%45)	
Yaş (yıl)	55 ± 18 (19-81)	57 ± 18,7 (24-95)	0,667
Equal kandida skoru	8,7 ± 3,5 (6-16)	8,8 ± 3,5 (6-16)	0,936
YBÜ kabulünde APACHE-II skoru	21,9 ± 6,5 (9-34)	23 ± 7 (9-37)	0,648
Toplam yatış süresi, gün¹	32,8 ± 18,5 (2-63)	27,6 ± 20,3 (3-87)	0,374
YBÜ yatış süresi, gün¹	25,3 ± 16,6 (2-53)	18,6 ± 18,7 (2-72)	0,129
Breakthrough kandidemi n (%) ²	5 (%39)	10 (%35)	1
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	1 (%8)	7 (%24)	0,397
Bölüm % (n)			0,606
Reanimasyon YBÜ	2 (%15)	8 (%28)	
Genel Cerrahi YBÜ	10 (%77)	20 (%69)	
Nöroşirürji YBÜ	0	0	
Göğüs-Kardim Damar Cerrahisi YBÜ	1 (%8)	1 (%3)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Türler n (%)			0,510
<i>C. albicans</i>	6 (%46)	10 (%35)	
<i>C. albicans</i> dışı	7 (%54)	19 (%65)	
TPN n (%)	13 (%100)	20 (%69)	0,038
SRRT n (%)	1 (%8)	6 (%21)	0,405
ECMO n (%)	0	0	-
Nötropeni n (%)	0	0	-
Steroid Kullanımı n (%)	1 (%8)	5 (%17)	0,647
Uzamış Steroid Kullanımı ⁴	0	2 (%7)	1
KT/RT (Son 6 ay) n (%)	1 (%8)	2 (%7)	1
İmmünmodülatör kullanımı n (%)⁵	0	2 (%7)	1
En az bir komorbidite n (%)	12 (%92)	25 (%86)	1
En az bir immünsüpresif durum⁶ n (%)	6 (%46)	14 (%48)	0,899
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	3 (%23)	14 (%48)	0,124
Batın cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	10 (%77)	23 (%79)	1
Kan Kültürü alınan günde n (%)			0,008
Sepsis	0	12 (%41)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	13 (%100)	17 (%59)	
Kronik Renal Yetmezlik	2 (%15)	2 (%7)	0,576
Diyabetes Mellitus	4 (%31)	4 (%14)	0,226
Koroner Arter Hastalığı	5 (%39)	3 (%10)	0,083
Hipertansiyon	3 (%23)	7 (%24)	1
Solid Organ Malignitesi	5 (%39)	9 (%31)	0,729
Hematolojik Malignite	0	0	-
Pankreatit	0	2 (%7)	1
Multi travma	1 (%8)	2 (%7)	1
Otoimmün Hastalık	0	2 (%7)	1
Astım-KOAH	0	1 (%3)	1
Solid Organ Transplantı	0	2 (%7)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	0	1 (%3)	1
Karaciğer Yetmezliği	0	1 (%3)	1
Kraniyal Hastalık	0	1 (%3)	1
Diğer ⁷	3 (%23)	3 (%10)	0,657
Erken Tedavi (<48 saat)	11 (%85)	18 (%62)	0,278
Antifungal Tedavi n (%)⁸			0,286
Flukonazol	11 (%85)	20 (%69)	
Ekinokandin	2 (%15)	9 (%31)	
Amfoterisin B	0	0	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁵Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-30: Batın Kaynaklı Kandidemilerde 28. Gün Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam sayı	19	23	
Cinsiyet n (%)			0,229
Kadın	8 (%42)	14 (%61)	
Erkek	11 (%58)	9 (%39)	
Yaş (yıl)	57 ± 20 (19-95)	56 ± 16,8 (24-82)	0,960
Equal kandida skoru	8,6 ± 3,5 (6-16)	9 ± 3,5 (6-16)	0,705
YBÜ kabulünde APACHE-II skoru	24 ± 6,4 (9-34)	21,5 ± 7,1 (9-37)	0,201
Toplam yatış süresi, gün¹	29,6 ± 18 (2-63)	28,9 ± 21,3 (3-87)	0,733
YBÜ yatış süresi, gün¹	22,7 ± 16,9 (2-53)	18,9 ± 19 (2-72)	0,311
Breakthrough kandidemi n (%) ²	8 (%42)	7 (%30)	0,432
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	2 (%11)	6 (%26)	0,258
Bölüm n (%)			0,409
Reanimasyon YBÜ	4 (%21)	6 (%26)	
Genel Cerrahi YBÜ	13 (%68)	17 (%74)	
Nöroşirürji YBÜ	0	0	
Göğüs-Kardiyom Damar Cerrahisi YBÜ	2 (%11)	0	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Türler n (%)			0,879
<i>C. albicans</i>	7 (%37)	9 (%39)	
<i>C. albicans</i> dışı	12 (%63)	14 (%61)	
TPN n (%)	17 (%90)	16 (%70)	0,149
SRRT n (%)	2 (%11)	5 (%22)	0,428
ECMO n (%)	0	0	-
Nötropeni n (%)	0	0	-
Steroid Kullanımı n (%)	2 (%11)	4 (%17)	0,673
Uzamis Steroid Kullanımı ⁴	0	2 (%9)	0,492
KT-RT (Son 6 ay) n (%)	1 (%5)	2 (%9)	1
İmmünomodülatör kullanımı n (%)⁵	0	2 (%9)	0,492
En az bir komorbidite n (%)	17 (%90)	20 (%87)	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	9 (%47)	11 (%48)	0,976
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	7 (%37)	10 (%43)	0,663
Batın cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	15 (%79)	18 (%78)	1
Kan Kültürü alınan günde n (%)			0,002
Sepsis	1 (%5)	11 (%48)	
Ağır Sepsis ve Septik Septik Şok	18 (%95)	12 (%52)	
Kronik Renal Yetmezlik	2 (%11)	2 (%9)	1
Diyabetes Mellitus	4 (%21)	4 (%17)	1
Koroner Arter Hastalığı	6 (%32)	2 (%9)	0,112
Hipertansiyon	5 (%26)	5 (%22)	1
Solid Organ Malignitesi	7 (%37)	7 (%30)	0,661
Hematolojik Malignite	0	0	-
Pankreatit	0	2 (%9)	0,492
Multi travma	2 (%11)	1 (%4)	0,581
Otoimmün Hastalık	1 (%5)	1 (%4)	1
Astım-KOAH	1 (%5)	0	0,452
Solid Organ Transplantı	0	2 (%9)	0,492
Metabolik-Genetik Hastalık	0	1 (%4)	1
Karaciğer Yetmezliği	0	1 (%4)	1
Kraniyal Hastalık	0	1 (%4)	1
Diğer ⁷	3 (%16)	4 (%17)	1
Erken Tedavi (<48 saat)	16 (%84)	13 (%57)	0,053
Antifungal Tedavi n (%) ⁸			0,163
Flukonazol	16 (%84)	15 (%65)	
Ekinokandin	3 (%16)	8 (%35)	
Amfoterisin B	0	0	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁵Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komple edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolityazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-31: Primer Kandidemilerde 14. Gün Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam sayı	16	28	
Cinsiyet n (%)			0,820
Kadın	8 (%50)	15 (%54)	
Erkek	8 (%50)	13 (%46)	
Yaş (yıl)	63,5 ± 13 (38-86)	56,6 ± 20 (23-90)	0,317
Equal kandida skoru	10,7 ± 3,8 (6-16)	11,5 ± 4,3 (6-21)	0,629
YBÜ kabulünde ortalama APACHE-II skoru	25,9 ± 7,4 (15-42)	20,1 ± 8,2 (4-40)	0,037
Toplam yatış süresi, gün¹	33,4 ± 34 (2-109)	35,6 ± 41,9 (2-132)	0,742
YBÜ yatış süresi, gün¹	15,1 ± 21,3 (2-74)	25 ± 33,1 (2-132)	0,317
Breakthrough kandidemi n (%) ²	5 (%31)	3 (%11)	0,117
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	6 (%38)	8 (%29)	0,541
Bölüm n (%)			0,675
Reanimasyon YBÜ	11(%69)	19 (%68)	
Genel Cerrahi YBÜ	3 (%29)	4 (%14)	
Nöroşirürji YBÜ	0	3 (%11)	
Göğüs-Kardiyom Damar Cerrahisi YBÜ	2 (%12)	2 (%7)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Türler n (%)			0,354
<i>C. albicans</i>	8 (%50)	10 (%36)	
<i>C. albicans</i> dışı	8 (%50)	18 (%64)	
TPN n (%)	10 (%63)	6 (%21)	0,006
SRRT n (%)	2 (%12)	3 (%11)	1
ECMO n (%)	0	2 (%7)	0,526
Nötropeni n (%)	2 (%12)	0	0,127
Steroid Kullanımı n (%)	7 (%44)	7 (%25)	0,199
Uzamış Steroid Kullanımı ⁴	3 (%19)	3 (%11)	0,652
KT/RT (Son 6 ay) n (%)	4 (%25)	1 (%4)	0,051
İmmünomodülatör kullanımı n (%)⁵	2 (%12)	1 (%4)	0,543
En az bir komorbidites n (%)	15(%94)	24 (%86)	0,638
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	8 (%50)	11 (%40)	0,490
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	9 (%56)	14 (%50)	0,690
Batın cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	2 (%12)	3 (%11)	1
Kan Kültürü alınan günde n (%)			0,013
Sepsis	2 (%12)	14 (%50)	
Ağır Sepsis ve Septik Septik Şok	14 (%88)	14 (%50)	
Kronik Renal Yetmezlik	3 (%19)	1 (%4)	0,129
Diyabetes Mellitus	3 (%19)	5 (%18)	1
Koroner Arter Hastalığı	5 (%31)	7 (%25)	0,732
Hipertansiyon	3 (%19)	9	0,487
Solid Organ Malignitesi	0	3 (%11)	0,390
Hematolojik Malignite	3 (%19)	1 (%4)	0,129
Pankreatit	1 (%6)	0	0,365
Multitravma	0	7 (%25)	0,037
Otoimmün Hastalık	2 (%12)	1 (%4)	0,543
Astım-KOAH	2 (%12)	3 (%11)	1
Solid Organ Transplantı	1 (%6)	0	0,364
Metabolik-Genetik Hastalık	0	1 (%4)	1
Karaciğer Yetmezliği	1 (%6)	0	0,364
Kraniyal Hastalık	3 (%19)	3 (%11)	0,652
Diğer ⁷	0	3 (%11)	0,290
Erken Tedavi (<48 saat)	13 (%81)	11 (%39)	0,007
Antifungal Tedavi n (%) ⁸			0,215
Flukonazol	9 (%56)	24 (%86)	
Ekinokandin	4	4 (%14)	
Amfoterisin B	3 (%19)	0	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁵Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlar-
dan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-32: Primer Kandidemilerde 28. Gün Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam sayı	21	23	
Cinsiyet n (%)			0,989
Kadın	11 (%53)	12 (%52)	
Erkek	10 (%47)	11 (%48)	
Yaş (yıl)	58 ± 17,6 (23-86)	60 ± 19 (24-90)	0,655
Equal kandida skoru	10,5 ± 3,7 (6-16)	11,8 ± 4,5 (6-21)	0,377
YBÜ kabulünde APACHE-II skoru	24 ± 7,5 (11-42)	20,4 ± 8,8 (4-40)	0,172
Toplam yatış süresi, gün¹	33,6 ± 38 (2-132)	35,9 ± 39 (2-132)	0,916
YBÜ yatış süresi, gün¹	19,5 ± 32 (2-132)	23,2 ± 27 (2-95)	0,367
Breakthrough kandidemi n (%) ²	5 (%24)	3 (%13)	0,448
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	8 (%38)	6 (%26)	0,393
Bölüm n (%)			1
Reanimasyon YBÜ	15 (%71)	15 (%65)	
Genel Cerrahi YBÜ	3 (%14)	4 (%17)	
Nöroşirürji YBÜ	1 (%5)	2 (%9)	
Göğüs-Kardim Damar Cerrahisi YBÜ	2 (%10)	2 (%9)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Türler n (%)			0,387
<i>C. albicans</i>	10 (%47)	8 (%35)	
<i>C. albicans</i> dışı	11 (%53)	15	
TPN n (%)	13 (%62)	3 (%13)	0,001
SRRT n (%)	2 (%10)	3 (%13)	1
ECMO n (%)	0	2 (%9)	0,489
Nötropeni n (%)	2 (%10)	0	0,222
Steroid Kullanımı n (%)	8 (%38)	6 (%26)	0,393
Uzamış Steroid Kullanımı ⁴	4 (%19)	2 (%9)	0,403
KT/RT (Son 6 ay) n (%)	4 (%19)	1 (%4)	0,176
İmmünmodülatör kullanımı n (%)⁵	3 (%14)	0	0,100
En az bir komorbidite n (%)	19 (%91)	20 (%87)	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	10 (%47)	9 (%39)	0,570
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	13 (%62)	10 (%44)	0,222
Batin cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	2 (%10)	3 (%13)	1
Kan Kültürü alınan günde n (%)			0,023
Sepsis	4 (%19)	12 (%52)	
Diğer	17 (%81)	11 (%48)	
Kronik Renal Yetmezlik	3 (%14)	1 (%4)	0,335
Diyabetes Mellitus	3 (%14)	5 (%22)	0,701
Koroner Arter Hastalığı	6 (%29)	6 (%26)	0,853
Hipertansiyon	4 (%19)	8 (%35)	0,242
Solid Organ Malignitesi	1 (%5)	2 (%9)	1
Hematolojik Malignite	3 (%14)	1 (%4)	0,335
Pankreatit	1 (%5)	0	0,477
Multitravma	0	7 (%30)	0,009
Otoimmün Hastalık	3 (%14)	0	0,100
Astım-KOAH	3 (%14)	2 (%9)	0,658
Solid Organ Transplantı	1 (%5)	0	0,477
Metabolik-Genetik Hastalık	0	1 (%4)	1
Karaciğer Yetmezliği	1 (%5)	0	0,477
Kraniyal Hastalık	4 (%19)	2 (%9)	0,403
Diğer ⁷	0	3 (%13)	0,234
Erken Tedavi (<48 saat)	15 (%71)	9 (%39)	0,032
Antifungal Tedavi n (%) ⁸			0,698
Flukonazol	14 (%67)	19 (%83)	
Ekinokandin	4 (%19)	4 (%17)	
Amfoterisin B	3 (%14)	0	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁵Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-33: Santral Venöz Kateter Kaynaklı Kandidemilerde 14. Gün Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam sayı	5	23	
Cinsiyet n (%)			1
Kadın	2 (%40)	10 (%44)	
Erkek	3 (%60)	13 (%46)	
Yaş (yıl)	43,6 ± 26,4 (21-81)	53,8 ± 19,7 (19-94)	0,348
Eğual kandida skoru	11,2 ± 3,9 (6-16)	12 ± 4,8 (6-21)	0,771
YBÜ kabulünde APACHE-II skoru	22,4 ± 5 (16-28)	22 ± 6,4 ± (12-37)	0,862
Toplam yatış süresi, gün¹	23,6 ± 18,7 (7-53)	27 ± 28,6 (2-97)	0,908
YBÜ yatış süresi, gün¹	21 ± 18,8 (6-53)	19,1 ± 24,4 (2-87)	0,413
Breakthrough kandidemi n (%) ²	1 (%20)	2 (%9)	0,459
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	0	2 (%9)	1
Bölüm n (%)			0,372
Reanimasyon YBÜ	3 (%60)	17 (%74)	
Genel Cerrahi YBÜ	1 (%20)	1 (%4)	
Nöroşirürji YBÜ	0	0	
Göğüs-Kardiyal Damar Cerrahisi YBÜ	1 (%20)	5 (%22)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Türler n (%)			0,606
<i>C. albicans</i>	2 (%40)	6 (%26)	
<i>C. albicans</i> dışı	3 (%60)	17 (%74)	
TPN n (%)	4 (%80)	9 (%39)	0,153
SRRT n (%)	1 (%20)	2 (%9)	0,459
ECMO n (%)	0	0	-
Nötropeni n (%)	1 (%20)	0	0,179
Steroid Kullanımı n (%)	4 (%80)	3 (%13)	0,008
Uzamış Steroid Kullanımı ⁴	0	2 (%9)	1
KT/RT (Son 6 ay) n (%)	2 (%40)	1 (%4)	0,073
İmmünmodülatör kullanımı n (%)⁵	0	2 (%9)	1
En az bir komorbidite n (%)	5 (%100)	21 (%91)	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	4 (%80)	7 (%30)	0,062
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	3 (%60)	6 (%26)	0,290
Batın cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	0	4 (%18)	1
Kan Kültürü alınan günde n (%)			0,290
Sepsis	0	7 (%30)	
Diğer	5 (%100)	16 (%70)	
Kronik Renal Yetmezlik	1 (%20)	2 (%9)	0,459
Diyabetes Mellitus	0	7 (%30)	0,290
Koroner Arter Hastalığı	0	11 (%48)	0,125
Hipertansiyon	0	6 (%26)	0,553
Solid Organ Malignitesi	1 (%20)	3 (%13)	1
Hematolojik Malignite	2 (%40)	0	0,026
Pankreatit	0	0	-
Multitravma	0	3 (%13)	1
Otoimmün Hastalık	0	2 (%9)	1
Astım-KOAH	0	1 (%4)	1
Solid Organ Transplantı	2 (%40)	0	0,026
Metabolik-Genetik Hastalık	0	1 (%4)	1
Karaciğer Yetmezliği	0	0	-
Kraniyal Hastalık	1 (%20)	2 (%9)	0,459
Diğer ⁷	0	3 (%13)	1
Erken Tedavi (<48 saat)	2 (%40)	9	1
Antifungal Tedavi n (%) ⁸			0,264
Flukonazol	3 (%60)	19 (%82)	
Ekinokandin	2 (%40)	4 (%18)	
Amfoterisin B	0	0	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu,
KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre
²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.
³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.
⁴Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı
⁵Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).
⁶Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.
⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı
⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır

Tablo-34: Santral Venöz Kateter Kaynaklı Kandidemide 28. Gün Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam sayı	12	16	
Cinsiyet n (%)			0,508
Kadın	6 (%50)	6 (%38)	
Erkek	6 (%50)	10 (%62)	
Yaş (yıl)	49,5 ± 21,9 (21-81)	53,9 ± 20,7 (19-94)	0,732
Equal kandida skoru	9,9 ± 4,3 (6-17)	13,3 ± 4,4 (6-21)	0,066
YBÜ kabulünde APACHE-II skoru	22 ± 6,1 (12-32)	22,1 ± 6,4 (14-37)	0,982
Toplam yatış süresi, gün¹	28,7 ± 28 (3-97)	24,7 ± 26 (2-87)	0,568
YBÜ yatış süresi, gün¹	17 ± 20,6 (2-66)	21,2 ± 25 (2-87)	0,767
Breakthrough kandidemi n (%) ²	2 (%17)	1 (%6)	0,560
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	0	2 (%13)	0,492
Bölüm n (%)			0,194
Reanimasyon YBÜ	7 (%58)	13 (%81)	
Genel Cerrahi YBÜ	2 (%17)	0	
Nöroşirürji YBÜ	0	0	
Göğüs-Kardim Damar Cerrahisi YBÜ	3 (%25)	3 (%19)	
Kardiyoloji YBÜ	0	0	
Türler n (%)			0,691
<i>C. albicans</i>	4 (%34)	4 (%25)	
<i>C. albicans</i> dışı	8 (%66)	12 (%75)	
TPN n (%)	7 (%30)	6 (%38)	0,274
SRRT n (%)	2 (%17)	1 (%6)	0,560
ECMO n (%)	0	0	-
Nötropeni n (%)	1 (%8)	0	0,429
Steroid Kullanımı n (%)	5 (%22)	2 (%13)	0,103
Uzamış Steroid Kullanımı ⁴	1 (%8)	1 (%6)	1
KT/RT (Son 6 ay) n (%)	3 (%25)	0	0,067
İmmünmodülatör kullanımı n (%)⁵	1 (%8)	1 (%6)	1
En az bir komorbidite n (%)	12 (%100)	14 (%88)	0,492
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	7 (%58)	4 (%25)	0,121
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	5 (%22)	4 (%25)	0,432
Batın cerrahisi (Son 3 ay) n (%)	4 (%34)	0	0,024
Kan Kültürü alınan günde n (%)			0,010
Sepsis	0	7 (%44)	
Diğer	12 (%100)	9 (%46)	
Kronik Renal Yetmezlik	3 (%25)	0	0,067
Diyabetes Mellitus	2 (%17)	5 (%31)	0,662
Koroner Arter Hastalığı	3 (%25)	8 (%50)	0,253
Hipertansiyon	3 (%25)	3 (%19)	1
Solid Organ Malignitesi	3 (%25)	1 (%6)	0,285
Hematolojik Malignite	2 (%17)	0	0,175
Pankreatit	0	0	-
Multitravma	0	3 (%19)	0,238
Otoimmün Hastalık	0	2 (%13)	0,492
Astım-KOAH	1 (%8)	0	0,429
Solid Organ Transplantı	1 (%8)	0	0,429
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%17)	0	0,175
Karaciğer Yetmezliği	0	0	-
Kraniyal Hastalık	1 (%8)	2 (%13)	1
Diğer ⁷	1 (%8)	2 (%13)	1
Erken Tedavi (<48 saat)	6 (%50)	5	0,441
Antifungal Tedavi n (%) ⁸			0,689
Flukonazol	9 (%75)	13 (%81)	
Ekinokandin	3 (%25)	3 (%19)	
Amfoterisin B	0	0	

¹ Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

² Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

³ Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

⁴ Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁵ Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶ Steroidler dışındaki tüm immünmodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁷ Malignite, otoimmün hastalık, solid organ transplantı, KT-RT, steroid kullanımı, immünmodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁸ Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁹ Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-35: Kaynaklara Göre Mortaliteye Etki Eden Bağımsız Risk Faktörleri

A: Batın Kaynaklı Kandidemi				
Mortalite 28			OR 95% Güven Aralığı	
	p	OR	Alt	Üst
Ağır Sepsis veya Septik Şok Varlığı	0,011	16.500	1,877	145,022
B: Primer Kandidemi				
Mortalite 14			OR 95% Güven Aralığı	
	p	OR	Alt	Üst
TPN	0,036	5,538	1,121	27,360
Erken Tedavi (<48 saat)	0,048	5,717	1,015	32,209
Mortalite 28			OR 95% Güven Aralığı	
	p	OR	Alt	Üst
TPN	0,006	10,305	1,974	53,806

Reanimasyon YBÜ ve Genel Cerrahi YBÜ'deki 14. ve 28. gün mortalitesine etki eden faktörler de değerlendirildi.

Reanimasyon YBÜ'de 14. günde ölenlerde TPN kullanımı, steroid kullanımı, hematolojik malignite varlığı, nötropeni oranı, KT-RT kullanım oranları ve kandidemi anında ağır sepsis veya septik şok oranları daha yüksek bulundu. Equal kandida skoru, KRY varlığı, TPN kullanımı, KT-RT kullanım oranları, erken tedavi (<48 saat) başlama oranları ve kandidemi anında ağır sepsis veya septik şok oranları ise 28. günde ölenlerde daha yüksek saptandı (Tablo-36 ve Tablo-37). Bununla beraber hem 14 hem de 28. gün mortalitesinde çok değişkenli analizde anlamlı sonuç bulunmadı

Genel Cerrahi YBÜ'de 14. günde ölenlerde TPN kullanımı ve kandidemi anında ağır sepsis ve septik şok oranları daha yüksek saptandı. Erken tedavi (<48 saat) başlama oranları ve kandidemi anında ağır sepsis veya septik şok oranları ise 28. günde ölenlerde daha yüksek saptandı. (Tablo-38 ve Tablo-39). Bununla beraber hem 14 hem de 28. gün mortalitesinde çok değişkenli analizde anlamlı sonuç bulunmadı.

Tablo-36: Reanimasyon YBÜ'de 14. Günde Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam n=62	16 (%26)	46 (%64)	
Yaş (yıl)	49,2 ± 21,7 (19-86)	53,7 ± 18,3 (19-94)	0,449
Cinsiyet n (%)			0,190
Kadın	6 (%38)	26 (%57)	
Erkek	10 (%62)	20 (%43)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	24 ± 8,3 (9-42)	20,3 ± 8 (4-40)	0,159
Equal kandida skoru	10,6 ± 3,7 (6-16)	11,3 ± 4,6 (6-21)	0,556
Toplam yatış süresi, gün¹	32,2 ± 33 (2-109)	20,7 ± 30,7 (2-132)	0,109
YBÜ yatış süresi, gün¹	14,2 ± 17,5 (2-60)	14,4 ± 25,3 (2-132)	0,542
Breakthrough kandidemi n (%) ²	3 (%19)	5 (%11)	0,414
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	5 (%31)	9 (%20)	0,488
Tür n (%)			0,631
<i>C. albicans</i>	7 (%44)	17 (%37)	
<i>C. albicans</i> dışı	9	29 (%63)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,317
Batın	2 (%12)	8 (%18)	
Primer	11 (%69)	19 (%41)	
Santral venöz kateter	3 (%19)	17 (%37)	
Üriner	0	2 (%4)	
Kandidemi başlangıcında n (%)			0,035
Sepsis	2 (%12)	19 (%41)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	1 (%87)	27 (%59)	
TPN n (%)	10 (%62)	13 (%28)	0,015
SRRT n (%)	3 (%19)	4 (%9)	0,361
ECMO n (%)	0	2 (%4)	1
Nötropeni n (%)	3 (%19)	0	0,015
KT-RT (son 6 ay) n (%)	5 (%31)	3 (%7)	0,022
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	2 (%12)	9 (%20)	0,713
İmmünomodülatör kullanımı n (%)⁴	2 (%12)	4 (%9)	0,643
Steroid Kullanımı n (%)	9 (%56)	12 (%26)	0,028
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	3 (%19)	6 (%13)	0,683
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	10 (%62)	21 (%46)	0,246
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	7 (%44)	20 (%44)	0,985
En az bir komorbidite n (%)	15 (%94)	39 (%85)	0,668
Kronik Renal Yetmezlik	4 (%25)	3 (%7)	0,066
Diyabetes Mellitus	1 (%6)	7 (%15)	0,668
Koroner Arter Hastalığı	2 (%12)	12 (%26)	0,322
Hipertansiyon	1 (%6)	13 (%28)	0,090
Solid Organ Malignitesi	0	6 (%13)	0,325
Hematolojik Malignite	5 (%31)	1 (%2)	0,003
Pankreatit	0	0	-
Multitravma	1 (%6)	9 (%20)	0,430
Otoimmün Hastalık	2 (%12)	6 (%13)	1
Astım-KOAH	1 (%6)	4 (%9)	1
Solid Organ Transplantı	1 (%6)	2 (%4)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%12)	2 (%4)	0,272
Karaciğer Yetmezliği	0	1 (%2)	1
Kraniyal Hastalık	3 (%19)	2 (%4)	0,103
Diğer ⁷	1 (%6)	5 (%11)	1
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,504
Flukonazol	10 (%62)	39 (%85)	
Ekinokandin	3 (%19)	7 (%15)	
Amfoterisin B	3 (%19)	0	
Erken Tedavi (<48 saat)	11 (%69)	21 (%46)	0,111

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroid dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, Solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-37: Reanimasyon YBÜ'de 28. Günde Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam n=62	26 (%42)	36 (%58)	
Yaş (yıl)	44,7 ± 19 (19-86)	56 ± 18,2 (19-94)	0,113
Cinsiyet n (%)			0,465
Kadın	12 (%46)	20 (%56)	
Erkek	14 (%54)	16 (%44)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	22,5 ± 7,5 (9-42)	20,4 ± 8,7 (4-40)	0,338
Equal kanda skor	9,8 ± 4 (6-17)	12,1 ± 4,5 (6-21)	0,038
Toplam yatış süresi, gün¹	27,8 ± 35 (2-132)	20,6 ± 28,5 (2-132)	0,602
YBÜ yatış süresi, gün¹	15,4 ± 27,8 (2-132)	13,3 ± 20 (2-95)	0,901
Breakthrough kandidemi n (%) ²	4 (%15)	4 (%11)	0,710
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	7 (%27)	7 (%19)	0,487
Tür n (%)			0,973
<i>C. albicans</i>	10 (%38)	14 (%39)	
<i>C. albicans</i> dışı	16 (%62)	22 (%61)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,555
Batın	4 (%15)	6 (%17)	
Primer	15 (%58)	15 (%41)	
Santral venöz kateter	7 (%27)	13 (%36)	
Üriner	0	2 (%6)	
Kandidemi başlangıcında n (%)			0,008
Sepsis	4 (%15)	17 (%47)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	22 (%85)	19 (%53)	
TPN n (%)	15 (%58)	8 (%22)	0,004
SRRT n (%)	3 (%12)	4 (%11)	1
ECMO n (%)	0	2 (%6)	0,505
Nötropeni n (%)	3 (%12)	0	0,069
KT-RT (son 6 ay) % (n)	6 (%23)	2 (%6)	0,059
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	6 (%23)	5 (%14)	0,502
İmmünomodülatör kullanımı n (%)⁴	4 (%15)	2 (%6)	0,227
Steroid Kullanımı n (%)	12 (%46)	9 (%25)	0,082
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	5 (%19)	4 (%11)	0,473
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	15 (%58)	16 (%44)	0,303
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	15 (%58)	12 (%33)	0,056
En az bir komorbidite n (%)	24 (%92)	30 (%83)	0,450
Kronik Renal Yetmezlik	6 (%23)	1 (%3)	0,018
Diyabetes Mellitus	2 (%8)	6 (%17)	0,450
Koroner Arter Hastalığı	5 (%19)	9 (%25)	0,592
Hipertansiyon	4 (%15)	10	0,249
Solid Organ Malignitesi	2 (%8)	4 (%11)	1
Hematolojik Malignite	5 (%19)	1 (%3)	0,074
Pankreatit	0	0	-
Multitravma	2 (%8)	8 (%22)	0,171
Otoimmün Hastalık	4 (%15)	4 (%11)	0,710
Astım-KOAH	3 (%12)	2 (%6)	0,641
Solid Organ Transplantı	2 (%8)	1 (%3)	0,567
Metabolik-Genetik Hastalık	2 (%8)	2 (%6)	1
Karaciğer Yetmezliği	0	1 (%3)	1
Kraniyal Hastalık	4 (%15)	1 (%3)	0,152
Diğer ⁷	2 (%8)	4 (%11)	1
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,942
Flukonazol	19 (%73)	30 (%83)	
Ekinokandin	4 (%15)	6 (%17)	
Amfoterisin B	3 (%12)	0	
Erken Tedavi (<48 saat)	18 (%69)	14 (%39)	0,018

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroid dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, Solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin

varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolityazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-38: Genel Cerrahi YBÜ'de 14. Günde Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam n=39	14 (%36)	25 (%64)	
Yaş (yıl)	64 ± 12,2 (47-81)	61,6 ± 19 (24-95)	0,965
Cinsiyet n (%)			0,757
Kadın	8 (%57)	13 (%52)	
Erkek	6 (%43)	12 (%48)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	23,8 ± 5,5 (17-34)	24,4 ± 6,5 (14-37)	0,740
Equal kanda skor	8,5 ± 2,9 (6-14)	8,7 ± 3,4 (6-16)	0,919
Toplam yatış süresi, gün¹	31 ± 18,8 (8-63)	36 ± 22,6 (3-87)	0,478
YBÜ yatış süresi, gün¹	22,8 ± 17 (2-53)	27 ± 23,7 (2-72)	0,806
Breakthrough kandidemi n (%) ²	6 (%43)	11 (%44)	0,945
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	2 (%14)	6 (%24)	0,686
Tür n (%)			0,169
<i>C. albicans</i>	7 (%50)	7 (%28)	
<i>C. albicans</i> dışı	7 (%50)	18 (%72)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,848
Batın	10 (%71)	20 (%80)	
Primer	3 (%22)	4 (%16)	
Santral venöz kateter	1 (%7)	1 (%4)	
Üriner	0	0	
Kandidemi başlangıcında n (%)			0,009
Sepsis	0	12 (%48)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	14 (%100)	13 (%52)	
TPN n (%)	13	15 (%60)	0,060
SRRT n (%)	1 (%7)	5 (%20)	0,391
ECMO n (%)	0	0	-
Nötropeni n (%)	0	0	-
KT-RT (son 6 ay) n (%)	1 (%7)	1 (%4)	1
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	9 (%64)	21 (%84)	0,238
İmmünomodülatör kullanımı n (%)⁴	0	1 (%4)	1
Steroid Kullanımı n (%)	2 (%14)	3 (%12)	1
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	0	0	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	7 (%50)	13 (%52)	0,905
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	6 (%43)	12 (%48)	0,757
En az bir komorbidite n (%)	13 (%93)	23 (%92)	1
Kronik Renal Yetmezlik	1 (%7)	2 (%8)	1
Diyabetes Mellitus	5 (%36)	6 (%24)	0,478
Koroner Arter Hastalığı	5 (%36)	3 (%12)	0,109
Hipertansiyon	4 (%29)	6 (%24)	1
Solid Organ Malignitesi	5 (%36)	10 (%40)	0,792
Hematolojik Malignite	0	0	-
Pankreatit	1 (%7)	2 (%8)	1
Multitravma	0	2 (%8)	0,528
Otoimmün Hastalık	0	0	-
Astım-KOAH	1 (%7)	0	0,359
Solid Organ Transplantı	0	1 (%4)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	0	0	-
Karaciğer Yetmezliği	1 (%7)	0	0,359
Kraniyal Hastalık	1 (%7)	1 (%4)	1
Diğer ⁷	2 (%14)	5 (%20)	1
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,823
Flukonazol	10 (%71)	17 (%68)	
Ekinokandin	4 (%29)	8 (%32)	
Amfoterisin B	0	0	
Erken Tedavi (<48 saat)	12 (%86)	16 (%64)	0,266

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nütrasyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroid dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, Solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Tablo-39: Genel Cerrahi YBÜ'de 28. Günde Mortalite Değerlendirmesi

	Ölenler	Yaşayanlar	p
Toplam n=39	18 (%46)	21 (%54)	
Yaş (yıl)	66,7 ± 13,5 (47-95)	58,8 ± 19 (24-82)	0,321
Cinsiyet n (%)			0,843
Kadın	10 (%56)	11 (%52)	
Erkek	8 (%44)	10 (%48)	
YBÜ Kabul gününde APACHE-II skoru	25,1 ± 5,6 (17-34)	23,4 ± 6,4 (14-37)	0,379
Equal kandidate skoru	8,6 ± 3 (6-14)	8,6 ± 3,4 (6-16)	0,791
Toplam yatış süresi, gün¹	32,3 ± 18 (8-66)	36 ± 23,5 (3-87)	0,666
YBÜ yatış süresi, gün¹	24,2 ± 19 (2-66)	26,9 ± 23,7 (2-72)	0,945
Breakthrough kandidemi n (%) ²	9 (%50)	8 (%38)	0,455
Eşlik eden bakteriyemi n (%) ³	3 (%17)	5 (%24)	0,702
Tür n (%)			0,303
<i>C. albicans</i>	8 (%44)	6 (%29)	
<i>C. albicans</i> dışı	10 (%56)	15 (%71)	
Enfeksiyon Kaynağı n (%)			0,429
Batın	13 (%72)	17 (%81)	
Primer	3 (%17)	4 (%19)	
Santral venöz kateter	2 (%11)	0	
Üriner	0	0	
Kandidemi başlangıcında n (%)			0,001
Sepsis	1 (%6)	11 (%52)	
Ağır Sepsis veya Septik Şok	17 (%94)	10 (%48)	
TPN n (%)	15 (%83)	13 (%62)	0,138
SRRT n (%)	2 (%11)	4 (%19)	0,667
ECMO n (%)	0	0	-
Nötropeni n (%)	0	0	-
KT-RT (son 6 ay) n (%)	1 (%6)	1 (%5)	1
Batın cerrahisi öyküsü (son 3 ay) n (%)	13 (%72)	10 (%48)	0,706
İmmünomodülatör kullanımı n (%)⁴	0	1 (%5)	1
Steroid Kullanımı n (%)	2 (%11)	3 (%14)	1
Uzamış Steroid Kullanımı ⁵	0	1 (%5)	1
En az bir immünsüpresif durum n (%)⁶	10 (%56)	10 (%48)	0,621
En az bir anatomik bölgede kolonizasyon n (%)	8 (%44)	10 (%48)	0,843
En az bir komorbidite n (%)	17 (%94)	19 (%91)	1
Kronik Renal Yetmezlik	1 (%6)	2 (%10)	1
Diyabetes Mellitus	6 (%33)	5 (%24)	0,510
Koroner Arter Hastalığı	5 (%28)	3 (%14)	0,432
Hipertansiyon	6 (%33)	4 (%19)	0,465
Solid Organ Malignitesi	8 (%44)	7 (%33)	0,477
Hematolojik Malignite	0	0	--
Pankreatit	1 (%6)	2 (%10)	1
Multitravma	0	2 (%10)	0,490
Otoimmün Hastalık	0	0	-
Astım-KOAH	1 (%6)	0	0,462
Solid Organ Transplantı	0	1 (%5)	1
Metabolik-Genetik Hastalık	0	0	-
Karaciğer Yetmezliği	1 (%6)	0	0,462
Kraniyal Hastalık	1 (%6)	1 (%5)	1
Diğer ⁷	2 (%11)	5 (%24)	0,418
Antifungal Ajan n (%)⁸			0,707
Flukonazol	13 (%72)	14 (%67)	
Ekinokandin	5 (%28)	7 (%33)	
Amfoterisin B	0	0	
Erken Tedavi (<48 saat)	16 (%89)	12	0,028

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TPN: Total parenteral nutrisyon, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, KT-RT: Kemoterapi-Radyoterapi,

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

¹Kan kültürü alınan güne kadar geçen süre

²Kandidemi başlangıcında, ≥72 saat tedavi alan hastalar bu gruba dahil edilmemiştir.

³Kandidemi başlangıcından önceki 48 saat içinde olan kan kültürü üremeleri taranmış ve eşlik eden bakteriyel üremeler kaydedilmiştir.

⁴Steroidler dışındaki tüm immünomodülatörler bu gruba dahil edilmiştir (Takrolimus, siklosporin(CsA), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) vb.).

⁵Üç haftadan uzun süre >20 mg/gün prednizolon ya da eş değeri steroid kullanımı olarak tanımlandı

⁶Malignite, otoimmün hastalık, Solid organ transplant, KT-RT, steroid kullanımı, immünomodülatör kullanımı, nötropeni varlığı gibi komplike edici immünsüpresif durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

⁷Benign prostat hiperplazisi, ürolityazis, madde bağımlılığı

⁸Antifungal değerlendirme flukonazol ve ekinokandin grupları arasında yapılmıştır.

Antifungal duyarlılık değerlendirmesi kan kültüründe duyarlılık çalışılan 63 hasta üzerinden yapıldı. Antifungal duyarlılık çalışılan kandida türleri ve duyarlılık sonuçları Tablo-40 ve Tablo-41’de gösterilmiştir.

Tablo-40: Antifungal Duyarlılık Çalışılan Türler

	Sayı
<i>C. albicans</i>	18
<i>C. tropicalis</i>	7
<i>C. parapsilosis</i>	23
<i>C. glabrata</i>	12
<i>C. kefir</i>	2
<i>C. lusitaniae</i>	1

Tablo-41: Antifungal Duyarlılık Sonuçları

	Duyarlı	Intermediate	Dirençli	SDD	WT	Non-WT
Flukonazol	32		3 ^a	13 ^b	15 ^c	
Kaspofungin	58	5 ^d				
Amfoterisin B	15 ^e				45	3

Antifungal duyarlılıklar CLSI tarafından belirlenen epidemiyolojik ve klinik eşik değerlere göre değerlendirilmiştir.

SDD (Susceptible dose-dependent): Doz bağımlı duyarlı. WT (wild type): MLK değeri epidemiyolojik eşik değeri altında. Non-WT: MLK değeri epidemiyolojik eşik değeri üstünde.

^a 2 parapsilosis, 1 glabrata

^b 1 albicans, 3 parapsilosis, 9 glabrata

^c 12 parapsilosis, 2 glabrata, 1 kefir

^d 3 parapsilosis, 1 glabrata, 1 kefir

^e 2 albicans, 3 tropicalis, 3 parapsilosis, 5 glabrata, 1 kefir, 1 lusitaniae

Flukonazol dirençli üç kandida türü bulunurken (İki *C. parapsilosis*, bir *C. glabrata*) ekinokandin dirençli suş saptanmadı. Flukonazole doz bağımlı duyarlı olan dokuz *C. glabrata*, üç *C. parapsilosis*, bir *C. albicans* olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Hastanede ve YBÜ'de yatan hastalarda önemli mortalite nedeni olduğu bilinen kandidemilerin mortalite oranları %40-75 arasında değişmektedir (11-14,152). İnvazif kandidiyaz insidansı ve prevalansı coğrafi bölge, sağlık sistemi, hasta demografisi ve çevresel faktörler gibi çeşitli faktörlerden etkilenir, bununla beraber birçok bölgede son yıllarda bildirilen artan kandidemi oranları bildirilmektedir (153,154).

Kandidemi insidansı tüm yoğun bakım kabullerinde %1-2 olarak bildirilmektedir (57,155). Dokuz Avrupa ülkesi ve 23 yoğun bakım ünitesini kapsayan EUCANDICU çalışmasında yoğun bakım ünitelerindeki kandidemi insidansı 1000 YBÜ yatışı için 5,52 olarak bulunurken (14), 76 ülkeden 1265 YBÜ içeren EPIC-II çalışması verilerinde ise 6,87 olarak rapor edilmiştir (20). Almanya, İspanya ve Fransa'dan verilerin olduğu farklı çalışmalarda kandidemi insidansı 1000 YBÜ kabulü başına 0,24-34,3 arasında bildirilmiştir (23,156). Almanya'dan 2006-2011 yıllarını kapsayan bir YBÜ çalışmasında kandidemi insidansı 10000 hasta yatış gününe 0,7 olarak saptanırken (23), Kore'den yapılan 12 yıllık (2006-2017) retrospektif bir YBÜ çalışmasında kandidemi insidansı 10000 hasta yatış gününe 2,4 olarak bulunmuştur (157). Ülkemizde yoğun bakım ünitelerindeki kandidemi insidansına bakıldığında, Yapar ve ark. (26) tarafından 1000 YBÜ kabulünde 12,3 (23,1/10.000 yatış günü), Dizbay ve ark. (34) tarafından 1000 YBÜ kabulünde 39,1 (28/10000 yatış günü) bulunmuştur. Tigen ve ark. (32) tarafından yapılan çalışmada 1000 YBÜ kabulündeki kandidemi insidansı 1,76 olarak bildirilirken, Horasan ve ark. (33) tarafından bu oran 41,4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerindeki kandidemi insidansı 1000 YBÜ kabulü başına 2,2 ve 10000 yatış gününe 4,1 olarak bulunurken, sonuçlarımız literatürle paraleldir. Renimasyon YBÜ'de genel insidans 1000 YBÜ kabulü başına 14,1 ile en yüksek saptanırken, Genel Cerrahi YBÜ'de 1000 YBÜ kabulü başına 5,1 oranla ikinci sırada bulundu. Diğer cerrahi yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran 0,7 ve 0,3 (sırasıyla Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi YBÜ ve Nöroşirürji YBÜ) olarak saptandı. Cerrahi

YBÜ'ler arasındaki insidans sıralaması Klingspor ve ark. (12) tarafından yapılan cerrahi YBÜ'lerdeki invazif kandidiyaz olgularının değerlendirildiği prospektif çalışmada da bulgularımıza benzer şekilde abdominal cerrahi ilk sırada (%51,5) göğüs cerrahisi ikinci sırada (%20) ve beyin cerrahisi (%8,2) üçüncü sırada bulunmuştur. Çalışmamızda Reanimasyon YBÜ'de kandidemi insidansının yüksek saptanması santral venöz kateter kullanım oranlarının fazla olması ile açıklanabilirken, santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerin Reanimasyon YBÜ'de anlamlı olarak yüksek bulunması da bu hipotezi desteklemektedir. Kandidemi insidansında Genel Cerrahi YBÜ'nün ikinci sırada olması ise, Genel Cerrahi YBÜ'deki hastalarda abdominal cerrahi geçirme oranının anlamlı olarak yüksek olması ve abdominal cerrahinin kandidemi açısından bilinen bir risk faktörü olmasıyla açıklanabilir (152). Kandidemi insidansı farklı hasta gruplarının takip edildiği YBÜ'lerde farklılıklar göstermektedir.

Dünya çapında 39 ülke ve 127 tıp merkezinden toplanan invazif kandida izolatlarını içeren ARTEMIS DISK Küresel Antifungal Gözetim Çalışmasından elde edilen verilerde, beş türün (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*) kandidemi vakalarının %92'sini oluşturduğu gösterilmiştir. Dünya çapında en yaygın kandidemi nedeni ise %62 oranla *Candida albicans* olarak bildirilmiştir (158,159). *Candida albicans* tüm bölgelerde kandideminin ilk sıradaki nedeniyken, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'in oranları bölgesel olarak değişmektedir. Kuzey Avrupa ve ABD'den yapılan çalışmalarda *C. glabrata* daha yaygın görülürken, İspanya ve Brezilya'da, *C. parapsilosis* vakaları daha yaygındır (160). Avrupa verilerinin olduğu çok merkezli EUCANDICU çalışmasında YBÜ'lerde en sık görülen kandidemi etkenleri sırasıyla *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* olarak saptanmıştır (20). Amerika, Asya ve Avrupa'dan toplamda 76 ülkeden verilen içeren EPIC-II çalışmasında da *Candida albicans* en yaygın tür olarak saptanmıştır. *C. albicans* dışı türler ise Güney Amerika'da en yüksek oranda saptanırken, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da sırasıyla ikinci ve üçüncü sırada saptanmıştır (14). Türkiye'den yapılan iki retrospektif çalışmada *C. albicans* ilk sırada yer alırken, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* sırasıyla ikinci ve üçüncü sırada saptanmıştır (26,162). Özel ve ark. (45) tarafından yapılan tek merkezli retrospektif bir YBÜ çalışmasında *C.*

parapsilosis en sık izole edilen etken olurken, *C. albicans* dışı türlerin artışına dikkat çekilmiştir. Konya’da 2011-2021 yıllarını kapsayan tek merkezli retrospektif bir başka YBÜ çalışmasında ise yine benzer şekilde ilk sırada *C. parapsilosis*, ikinci sırada ise *C. albicans* saptanmıştır (46). Çalışmamızda en sık saptanan etken *C. albicans* iken (n=55, %39), *C. parapsilosis* (n=44, %31) ikinci sırada yer almaktaydı. Son çeyrekte *C. parapsilosis* sayısında (n=19, %37) ciddi artış görülürken, *C. albicans* dışı türlerin *C. albicans*’ın önüne geçtiği görülmüştür. Bulgularımız Son CDC verileri de dahil olmak üzere birçok çalışma ile benzerdir (16,162-164). *C. albicans* dışı türlerin artması immünsüpresif hasta oranlarının artması, antifungal profilaksi kullanımının yaygınlaşması ve direnç oranlarının artmasıyla ilişkilendirilmektedir (165).

Hasta popülasyonlarının özellikleri ve varsa antifungal maruziyetleri ile antifungal direnç oranları ve tedavi farklılıkları nedeniyle merkezden merkeze kandida dağılımlarında değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir. Örneğin yaşla birlikte *C. glabrata* oranları artarken, daha çok genç yaşlarda ve santral venöz kateter kullanımı olan hastalarda *C. parapsilosis* daha yaygın bulunmuştur (160). *C. parapsilosis*’deki artışa santral venöz kateter bakımındaki yetersizlikler ve çapraz kontaminasyonun da neden olabileceği bilinmektedir. Sağlık hizmeti sunan personelin neden olduğu çapraz kontaminasyon ve TPN solüsyonları kaynaklı salgınlar bildirilmiştir (166-169). Sağlık hizmeti sunan personelin eğitimi, santral venöz kateter bakımı ve TPN ünitelerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin dikkate alınmasının kandidemi oranlarını azalttığı gösterilmiştir (34,170). *Candida tropicalis* hematolojik malignitesi olan hastalarda ve nötropenik hastalarda öne çıkarken, *Candida glabrata*’nın solid organ malignitesi olan hastalarda öne çıktığı çalışmalarda gösterilmiştir (171,172). Çalışmamızda da benzer şekilde santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde *Candida parapsilosis* ilk sırada iken (n=14, %44), hematolojik maligniteli hastalarda *Candida tropicalis* ilk sırada (n=4, %50) bulunmuştur.

Çalışmamızda 32 hastada breakthrough kandidemi saptandı. Batın kaynaklı kandidemilerde breakthrough kandidemi oranları anlamlı olarak yükseldi (p=0,003). Bu durum batın cerrahisi geçiren hastalarda klinik instabilite

nedeniyle erken antifungal tedavi başlanması ve kaynak kontrolünde gecikme ile açıklanabilir.

Literatürde hematolojik maligniteli hastalar ve pediatrik popülasyonda breakthrough kandidemilerle ilgili çalışmalar daha fazla iken, YBÜ'de gelişen breakthrough kandidemilerin değerlendirdiği çalışmalar sınırlıdır (173-176). Cuervo ve ark. (176) tarafından yapılan ve %44 YBÜ hastası verisi içeren retrospektif çalışmada breakthrough kandidemisi olan ve olmayan hastalarda arasında hipotansiyon varlığı açısından fark gösterilemezken ($p=0,504$), Breda ve ark. (177) tarafından yapılan ve %52 oranında YBÜ hastası verisi içeren 5 yıllık retrospektif çalışmada breakthrough olan ve olmayan hastayalar arasında şok kliniği açısından fark saptanmamıştır ($p=0,07$). Çalışmamızda da benzer şekilde breakthrough kandidemisi olan ve olmayan gruplar arasında ağır sepsis veya septik şok oranlarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,718$). Bununla beraber breakthrough kandidemisi olan grupta YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,037$). Bu durum genel durumdaki ağırlığın immün sistemi olumsuz etkileyerek bu sonuca sebep olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda breakthrough kandidemisi olan ve olmayan gruplar arasında da 14. ve 28. gün mortalitesi açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0,203$ ve $p=0,284$). Ohki ve ark. (139) tarafından yapılan bir YBÜ çalışmasında breakthrough kandidemilerin 30. gün mortalitesine etkisi olmadığı gösterilmiştir ($p=0,681$). Cuervo ve ark. (176) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde breakthrough kandidemisi olan ve olmayan hastalar arasında 5 günlük (erken dönem) ve 30 günlük (geç dönem) mortalite açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (sırasıyla $p=0,802$ ve $p=0,954$). Çalışmamızda breakthrough kandidemisi olan grup içinde flukonazol tedavi oranları yüksek saptanırken ($n=23$, %72), breakthrough kandidemisi olan ve olmayan gruplar arasında flukonazol ve ekinokandin kullanım oranları açısından fark saptanmadı ($p=0,489$). Bazı çalışmalarda önceden azol kullanımının breakthrough kandidemi oranlarını artırdığı gösterilmekle birlikte (173,178), ekinokandinler altında da yüksek breakthrough kandidemi oranları bildirilmiştir (179).

Çalışmamızda ampirik tedavi alan grupta YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru ve kandidemi başlangıcındaki ağır sepsis ve septik şok oranları hedefe yönelik tedavi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,037$). Mortalite oranları ise hem 14. hem de 28. günde ampirik tedavi alan grupta anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,037$). Bu durum kandidemi başlangıcındaki klinik tablonun ağırlığı (ağır sepsis veya septik şok varlığı) ve YBÜ kabulündeki yüksek APACHE-II skorunun ampirik tedavi oranlarında artışa neden olmasına ve başlangıçtaki klinik tablonun ağırlığı nedeniyle mortalite oranlarının yüksek olması ile açıklanabilir. Başka bir bakış açısı ile de klinik durumu daha stabil olan (ağır sepsis veya septik şok kliniği olmayan) hastalarda kan kültürü sonucunun takibi ve antifungal tedavinin ertelenmesi daha mümkün iken, bu gruptaki hastalar başlangıçta daha stabil olduğu için daha düşük mortalite oranlarına sahip olabilir. Fakat klinik instabilitesi olan ve aslında başlangıçta da beklenen mortalite oranları daha yüksek olan hastalarda (ağır sepsis veya septik şok varlığı) antifungal tedavinin ampirik başlanması mortalite seyrini değiştirmeye yetmeyebilir. Kandidemili hastalarda ampirik antifungal tedavinin mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (8,59,60), sağkalımda artış olmadığı gösterilen çalışmalar da vardır. Montravers ve ark. (180) tarafından yapılan prospektif bir YBÜ çalışmasında şüpheli ve kanıtlanmış kandida peritoniti olan hastalarda ampirik antifungal tedavinin 28. gün mortalitesinde etkisi olmadığı gösterilirken, mortalitenin tek belirleyicisi klinik ağırlık (Yüksek SOFA skoru) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ampirik tedavi alan grubun hedefe yönelik tedavi alan gruba göre daha yüksek SOFA, SAPS-II skoru ve yüksek septik şok oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Wong ve ark. (181) tarafından yapılan başka bir retrospektif YBÜ çalışmasında kandidemi şüphesiyle ampirik tedavi başlanan hastalarda sağkalım oranlarının iyileşmediği hatta ampirik tedavi alan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fransa'dan Bailly ve ark. (140) tarafından yapılan retrospektif YBÜ çalışmasında ampirik tedavinin mortalitede azalmaya neden olmadığı gösterilirken benzer şekilde Ohki ve ark. (139) tarafından yapılan YBÜ'deki kandidemili hastalarda ampirik antifungal tedavi-

nin sağkalımda faydası olmadığı gösterilmiştir. Ampirik tedavinin etkinliğini plasebo kontrollü değerlendiren iki önemli çalışmada da ampirik tedavi alan grupta, tedavi almayan gruplara göre (plasebo) bile daha düşük 28. gün mortalite oranları gösterilememiştir (85,182).

Çalışmamızda hem 14. günde hem de 28. günde ölen hastalarda tek değişkenli analizde erken tedavi oranları anlamlı olarak yüksek iken çok değişkenli analizde erken antifungal tedavinin mortalite açısından etkisi bulunamadı. Bulgularımızda erken tedavi başlanan grupta YBÜ kabul günündeki APACHE-II skoru $24,1 \pm 7,3$ (5-42) olarak bulunurken ve geç tedavi başlanan grupta YBÜ kabul günündeki APACHE-II skoru $20,4 \pm 6,9$ (4-37) saptandı ($p=0,006$). Aynı zamanda erken tedavi grubunda ağır sepsis veya septik şoku olan hasta sayısı 53 (%80) iken geç tedavi grubunda bu gruptaki hasta sayısı 27 (%54) idi ($p=0,002$). Bu sonuçlar önceki çalışmalar da dikkate alındığında, tıpkı ampirik tedavi grubundaki gibi klinik ağırlık nedeniyle hastalara erken antifungal tedavi başlanmasını, bununla beraber klinik ağırlık nedeniyle yüksek mortalite riskinin olmasıyla açıklanabilir. Ampirik tedavi alan hasta grubunun sonuçlarıyla tutarlı olan bu durum aslında klinik ağırlığın (kandidemi başlangıcında septik şok veya ağır sepsis varlığı) mortaliteyi belirleyen ana faktör olduğunu gösteren çalışmalarla benzerdir. Kandidemilerde erken antifungal tedavinin mortaliteyi azalttığı bilinmekle beraber (60,183), bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (138,184,185). Erken antifungal tedavinin değerlendirildiği YBÜ kaynaklı kandidemi çalışması oranı az olmakla birlikte, yapılan erken antifungal tedavi çalışmaları genelde heterojen popülasyona sahiptir (186,187). Marriot ve ark. (184) tarafından Avustralya'da yapılan prospektif çalışmada nötropenik olmayan hastalardaki kandidemilerde mortalitenin antifungal türü ve tedavi zamanlamasından ziyade hastanın klinik ağırlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bienvenu ve ark. (188) tarafından yapılan üç yıllık retrospektif yoğun bakım çalışmasında da benzer şekilde ölen hastalarda antifungal tedavi başlanma süreleri anlamlı olarak daha kısa bulunmuş ve bu hastaların yaşayan hastalara göre yüksek SOFA ve SAPS-II skoruna sahip oldukları belirtilmiştir. Ohki ve ark. (139) tarafından yapılan YBÜ çalışmasında

santral venöz kateterin erken çekilmesi veya erken antifungal tedavini mortaliteye etkisi gösterilememiştir. Fernandez ve ark. (185) tarafından kandidemilerde hayatta kalanlar (61 saat) ile hayatta kalmayanlar (59 saat) arasında antifungal tedaviye başlanma süresi açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirirken, Morrell ve ark. (60) tarafından kandideminin 12. saatinden sonra tedavi alan hastalarda artan mortalite oranları saptanmış olmakla beraber, bu çalışmada da yalnızca dokuz hastanın 12 saat içinde antifungal tedavi aldığı ve 12 saatten sonra tedavi alan hastalarda ilerleyici bir mortalite artışının olmadığı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda ağır sepsis veya septik şok gelişmesi açısından risk faktörleri değerlendirildi. Septik şoktaki invazif kandidiyazlı hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ve oranların %54-%87 arasında değiştiği bilinmektedir (20,189,190). Klinik ağırlığın (Ağır sepsis veya septik şok varlığı, yüksek SOFA/APACHE-II skoru), mortaliteyi etkilediğini gösteren birçok çalışma olmakla birlikte (8,129,140,192), kandidemili hastalarda ağır sepsis veya septik şok gelişmesi için risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir (190,192). Çalışmamızda tek değişkenli analizde ağır sepsis veya septik şok grubunda yaş, YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru, TPN kullanımı, steroid kullanımı, immünsüpresif hasta oranı ve kardiyovasküler komorbiditesi olan hasta oranları sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bulgularımız yaşlılık, kardiyak hastalık ve immünsüpresif durumların sepsiste klinik tabloyu ağırlaştırdığını gösteren çalışmalarla benzerdi (8,179,189). Sepsise bağlı kardiyak etkilerin yaklaşık %50 oranında görüldüğü bilinmektedir (193). Ağır sepsis ve septik şokta ise kardiyak fonksiyonların daha belirgin etkilendiği (ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, aritmiler) gösterilmiştir. Ağır sepsis ve septik şokdaki miyokard disfonksiyonunun altındaki sebepler tam olarak bilinmese de dolaşımdaki artmış proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-8 ve TNF- α), nitrik oksit üretiminde artışa ve bozulmuş kalsiyum homeostazına sebep olarak ve bu duruma yol açabileceği belirtilmektedir (194-196). Artmış diyastol sonu basınç ve artmış pulmoner vasküler direnç sağ ventriküldeki ön ve art yükü artırır. Bunun yanında miyokardda hem inflamasyon nedenli baskılanma ortaya çıkar hem de mitokondrial enerji üretimini bozulur. Sonuç

itibariyle yük artışı nedeniyle koroner ihtiyaç artarken enerji üretimi bozulmuş olur. Bozulmuş β -adrenerjik sinyalizasyon nedenli kardiyak aritmilerin sıklığı artar ve sol ventrikül disfonksiyonları da tabloya eklenir. Sonuç itibariyle hem koroner beslenme azalır hem kardiyak debi azalır hem de sistemik perfüzyon bozulur. Bozulmuş sistemik perfüzyon ise aslında daha fazla inflamasyon daha yüksek diyastol sonu basıncı ve daha da bozulmuş koroner beslenmeyi tetikler. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde geçirilmiş miyokard infarktüsü olan (miyokardiyal hasar), koroner arter hastalığı olan (bozulmuş koroner beslenme ve artmış miyokardiyal stres), sistolik/diyastolik disfonksiyonu olan hastaların ağır sepsis ve septik şok riski açısından daha duyarlı olduğu aşıkardır (197,198).

Multitravma varlığı ise tek değişkenli analizde sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek (ağır sepsis veya septik şok riskine karşı koruyucu) saptandı. Bu durum bu hasta grubunun daha genç olması ve komorbiditelerinin daha az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ağır sepsis veya septik şok için bağımsız risk faktörü ise TPN kullanımı ve YBÜ kabulündeki APACHE-II skoru saptandı. TPN kullanımının hiperglisemi, hiperinsülinemi, metabolik stres ve inflamasyonu tetikleyerek immünsüpresyon yaratmasının ağır sepsiste risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bununla beraber kandida kolonizasyonunu artırarak translokasyon riskini artırması da klinik ağırlığı etkileyen bir diğer faktördür (199-201). Yoğun bakımda takip edilen hastalar için kullanılan prognostik skora sistemlerinden olan APACHE-II skorunun yüksek olmasının ağır sepsis veya septik şok için bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanması ise yüksek proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yüksek APACHE-II skoru ve dolayısıyla ağır klinik tabloyla ilişkisi ile açıklanabilir. Özellikle artmış IL-6'nın yüksek APACHE-II skorları ile paralel olduğu ve organ yetmezlik riskini dolayısıyla ağır sepsis riskini artırdığı gösterilmiştir (202,203).

Çalışmamızda 116 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede 14. ve 28. gün mortalitesi sırasıyla %29 ve %45 olarak saptandı. Ülkemizden yapılan YBÜ çalışmalarında 30. gün mortalitesi oranları, Kılıç ve ark. (204) tarafından %36,7 olarak saptanırken, Yapar ve ark. (26) tarafından %43, Özel ve ark. (45)

tarafından %50, Uğur ve ark. (46) tarafından %59 ve Tigen ve ark. (32) tarafından yapılan çalışmada ise %83 olarak bildirilmiştir. Çok merkezli EUCAN-DICU çalışmasında (20) 30. gün mortalitesi %42, İtalya'dan yapılan çok merkezli çalışmada (AURORA) (205) %42,8 ve Kore'den yapılan çok merkezli başka bir çalışmada (206) %49,5 olarak bildirilmiştir. EUROBACT (24 ülkeden 162 YBÜ) (207) çalışmasında 28. gün mortalitesi %40,6, Almanya'dan yapılan bir çalışmada (31) %47, Fransa'dan yapılan başka bir çalışmada (27) %52,4 olarak bildirilmiştir. Sağlık hizmeti verilen hasta popülasyonu ile birlikte baskın kandida türleri ve direnç oranlarına bağlı olarak merkezden merkeze mortalite oranları değişmektedir. Çalışmamızdaki mortalite sonuçlarımız literatürde bildirilen oranlarla (%5-%71) benzer bulunmuştur (208).

Dönemlere göre en yüksek mortalite oranları ikinci çeyrekte görülürken ikinci çeyrekte sonra artan kandidemi oranlarına rağmen mortalite oranlarında azalma olduğu saptandı. Colombo ve ark. (209) tarafından Brezilya'da yapılan 2003-2012 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmada da benzer şekilde günümüze yaklaştıkça mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum YBÜ bakım standartlarında iyileşme ile açıklanabilir.

Çalışmamızda *Candida albicans* için 14. ve 28. gün mortalite oranları sırasıyla %50,9 ve %60 bulunurken *Candida tropicalis* için ise bu oranlar sırasıyla %66 ve %77 olarak saptandı. *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* için olan yüksek mortalite oranlarımız daha önceki çalışmaların sonuçları ile benzerdi (128,210,211). Hem 14. günde hem de 28. günde *Candida parapsilosis* için mortalite oranları literatürle paralel şekilde diğer türlere göre düşük saptandı (212). Bu durum santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde *C. parapsilosis* oranlarının daha yüksek olması (n=14, %44) ve santral venöz kateterin çekilmesiyle kaynak kontrolünün daha kolay yapılmasıyla açıklanabilir. Kaynak kontrolünün daha kolay sağlanmasının yanında literatürde dikkat çekilen (36,104,105), *Candida parapsilosis*'de flukonazol direnci sorununun çalışmamızda nispeten az olmasıyla da açıklanabilir (n=2, %4,5). Flukonazol direnci olan bu üç suşun (iki *C. parapsilosis*, bir *C. glabrata*) son çeyrek periyodunda ortaya çıkmış olması dikkat çekici bir durumdur. *Candida glabrata* kan-

didemileri için 30 günlük mortalite oranları %29-%58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (156,213). Çalışmamızda da benzer şekilde *Candida glabrata* için mortalite oranları 14 ve 28. gün için sırasıyla %30,4 ve %56,5 olarak saptandı.

Çalışmamızda türler arasındaki mortalite oranlarındaki farklılıklar ile beraber *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin 14 ve 28. gün mortaliteleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,081$ ve $p=0,30$). *C. albicans* dışı türlerin mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (214,215), çalışmamızdaki gibi *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin mortaliteleri arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (216-218). Mevcut farklı sonuçlar hasta popülasyonlarının farklı olmasının yanında kandida türleri, antifungal tedavi ve direnç oranlarının da farklılığı gibi birçok faktörle açıklanabilir.

TPN kullanımı, ağır sepsis veya septik şok varlığı, KT-RT öyküsü ve hematolojik malignite 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. TPN kullanımı ve ağır sepsis veya septik şok varlığı ise 28. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Bassetti ve ark. tarafından yapılan biri prospektif olan (192) üç farklı çalışmada kandidemili hastalarda septik şok varlığının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (20,189). Septik şok varlığının yanında ağır sepsis varlığının da mortaliteyi artırdığı ve yoğun bakımda gelişen kandidemilerde, hastalık ciddiyetinin veya organ yetmezliği varlığının kandida türü ve duyarlılığından daha önemli olduğu bilinmektedir (31,186). Hematolojik malignite ve KT-RT öyküsü olan hastalarda kandida kolonizasyonun artması, invazif ve dirençli türlerin yoğunlaşması (*C. tropicalis* ve *C. glabrata*) ve immünsüpresyon nedenli kandidemi riski ve ilişkili mortalite oranları ciddi olarak artmaktadır (219-221). TPN kullanımı ise hem invazif kandidiyaz için hem de kandidemi ile ilişkili mortalite için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir (86,159,222,223). Parenteral nütrisyonun kateterizasyon nedeniyle kolonizasyonu artırarak kandidemi riski artırmasının yanı sıra barsak florasının değişmesi ile translokasyon riskini artırdığı ve hücrel bağışıklık yanıtını etkileyerek immünsüpresyon yarattığı da bilinmektedir (224-226). Kutlu ve ark. (44) tarafından yapılan prospektif çalışmada da yüksek SOFA skoru (OR:1,28;

$p<0,001$), TPN kullanımı (OR:3,8; $p=0,001$) daha önce antibiyotik tedavisi kullanımı (OR:9,32, $p=0,032$), kandidemi sonrasında gelişen trombositopeni (OR:2,6 $p=0,038$) ve kandidemi sonrasında gelişen renal yetmezlik (OR:2,7 $p=0,034$) varlığının 30. gün mortalitesi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Kandidemi kaynaklarına bakıldığında (batın, santral venöz kateter ve primer) 14. ve 28. gün mortalitesi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,242$ ve $p=0,920$). Bununla birlikte primer kandidemilerde en yüksek mortalite oranları (14 ve 28. gün için sırasıyla %36 ve %48) ve santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde daha düşük mortalite oranları saptandı (14 ve 28. gün için sırasıyla %18 ve %43). Keighley ve ark. (141) tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada abdomen kaynaklı kandidiyaz ve kaynağı bilinmeyen kandidiyazda daha yüksek 30 günlük mortalite olduğu ve kaynağı belirlenemeyen kandidemilerde mortalitenin ciddi olarak arttığı bildirilmiştir.

IDSA rehberinde kandidemilerde ekinokandinler ilk sırada önerilirken, azol grubunun seçilmiş hasta gruplarında kullanılması önerilmektedir (92). Çalışmamızda antifungal tedavide flukonazol kullanımı ($n=88$, %76) ilk sırada yer alırken flukonazol veya ekinokandin tedavisi arasında 14. ve 28. gün mortalitesi açısından fark bulunmadı. Flukonazol ve ekinokandin etkinliğinin karşılaştırıldığı birçok çalışma vardır. Ekinokandinlerin klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar açısından flukonazolden daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (107,209,227), fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (228-230). İspanya'dan yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada (231) ekinokandin kullanımının 30 günlük mortalite açısından koruyucu faktör olduğu ve Fransa'dan 51 hastalık bir prospektif çalışmada da ekinokandin kullanımının sağkalımla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (232). Fransa'dan yapılan başka bir çalışmada ise flukonazol ve ekinokandin kullanımları arasında 30. günde mikolojik başarı ile 30 ve 90. günde mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada kandidemi günündeki yüksek SOFA skoru ve yetersiz odak kontrolü mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (188). Prospektif çok merkezli AmarCAND2 kohortundan elde edilen

verilerle yapılan başka bir çalışmada ekinokandin kullanan hastaların klinik olarak daha ağır hastalar oldukları ve bu hastalarda 28 günlük mortalitede anlamlı bir azalma olmadığı gösterilmiştir (233). İnvazif kandidiyaz tedavisinde Reboli ve ark. (234) tarafından yapılan çalışmada anidulafungin flukonazole üstün bulunurken, Theodora ve ark. (235) tarafından yapılan başka bir çalışmada mikafungin ve flukonazol alan hastalarda, klinik iyileşme, mikrobiyoloji yanıt ve sağkalımda fark gösterilememiştir. Meta analiz çalışmalarında mikrobiyolojik başarı açısından ekinokandinlerin daha üstün olduğu ancak sağkalım açısından diğer antifungal ajanlarla (azol, poliyen) farkı olmadığı gösterilmiştir (236-238). Antifungal tedavi açısından farklı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcutken, hepsinde mortalite ile ilişkili ana faktör, kandidemi anındaki klinik ağırlık ve kaynak kontrolünün sağlanması olarak belirtilmektedir (20,189-191). Çalışmamızda literatürle paralel şekilde kandidemi anındaki klinik tablonun ağırlığı (ağır sepsis veya septik şok varlığı) mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörü olduğunu saptandı (139,184,192).

Equal kandida skorunun santral venöz kateter kaynaklı kandidemilerde batın kaynaklı kandidemilere göre anlamlı olarak yüksek bulunması ($p=0,010$), santral kateter kaynaklı kandidemilerde kateter çekilmesi ile daha kolay kaynak kontrolü sağlanması ve batın kaynaklı kandidemilerde odak kontrolünün zorluğu ile açıklanabilir.

SONUÇ

Özetle özellikle Reanimasyon YBÜ ve Genel Cerrahi YBÜ'de kandidemi insidansı oldukça yüksek bulunmuştur. Özellikle son yıllarda *C. albicans* dışı türlerin neden olduğu kandidemi oranlarının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Batın cerrahisi geçiren hastalarda breakthrough kandidemi oranlarının daha yüksek olduğu bununla birlikte breakthrough kandidemilerin mortalitede artışa neden olmadığı görülmüştür. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki yüksek APACHE-II skoruna sahip olan hastalarda kandidemiye bağlı ağır sepsis veya septik şok riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Kandidemi nedenli mortalite oranları yüksek saptanırken erken antifungal tedavinin mortaliteye etkisi gösterilememiştir. Erken antifungal tedavi oranlarının ölen hastalarda daha yüksek bulunması, daha ağır klinikteki hastalarda (yüksek APACHE-II skorları, yüksek ağır sepsis veya septik şok oranları) antifungal tedavinin daha erken başlanmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak, kandidemi başlangıcındaki klinik tablonun ağırlığı (ağır sepsis veya septik şok varlığı) mortalitenin esas belirleyicisi olduğundan, klinik şüphe halinde ve hipotansiyon başlamadan antifungal tedavinin başlanması mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4):57.
2. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):e428-e438.
3. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026.
4. Clinical Overview of Invasive Candidiasis <https://www.cdc.gov/candidiasis/hcp/clinical-overview/> (Erişim tarihi: 01/09/2024)
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-e50.
6. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M et al. ESICM/ ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019;45(06): 789–805.
7. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1284-92.
8. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1739-46.
9. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-48.
10. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(7):1569-1585.
11. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014;5(1):161-9.
12. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):87.e1-87.e10.
13. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-29.
14. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011; 39: 665-70.
15. Bourassa-Blanchette S, Biesheuvel MM, Lam JC et al. Incidence, susceptibility and outcomes of candidemia in adults living in Calgary, Alberta, Canada (2010-2018). *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):100.
16. Koehler P, Stecher M, Cornely OA et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(10):1200-12.

17. Ricotta EE, Lai YL, Babiker A et al. Invasive Candidiasis Species Distribution and Trends, United States, 2009-2017. *J Infect Dis.* 2021;223(7):1295-1302.
18. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013;8(3):e59373.
19. van Schalkwyk E, Mpembe RS, Thomas J et al. Epidemiologic Shift in Candidemia Driven by *Candida auris*, South Africa, 2016-2017¹. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(9):1698-1707.
20. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCAN-DICU project. *Crit Care.* 2019;23(1):219.
21. Shastri PS, Shankarnarayan SA, Oberoi J et al. *Candida auris* candidaemia in an intensive care unit - Prospective observational study to evaluate epidemiology, risk factors, and outcome. *J Crit Care.* 2020;57:42-48.
22. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685-702.
23. González de Molina FJ, León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P; CAVA I Study Group. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care.* 2012;16(3):R105.
24. Kir S, Bahceci BK. Evaluation of the prognostic factors for candidemia in a medical intensive care unit. *J Surg Med* 2020;4(10):870-4.
25. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009;37(5):1612-18.
26. Yapar N, Akan M, Avkan-Oguz V et al. Risk factors, incidence and outcome of candidemia in a Turkish intensive care unit: a five-year retrospective cohort study. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2014;18(3):265-71.
27. Baldesi O, Bailly S, Ruckly S et al. ICU-acquired candidaemia in France: Epidemiology and temporal trends, 2004-2013 - A study from the REA-RAISIN network. *J Infect.* 2017;75(1):59-67.
28. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P et al. 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(2):292-9.
29. Mazzanti S, Brescini L, Morroni G et al. Candidemia in intensive care units over nine years at a large Italian university hospital: Comparison with other wards. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252165.
30. Aguilar G, Delgado C, Corrales I et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. *BMC Res Notes.* 2015;8:491.
31. Schroeder M, Weber T, Denker T et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):142.

32. Tigen E, Bilgin H, Perk GH et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. *Am J Infect Control*. 2017;45(6):e61-e63.
33. Horasan ES, Ersöz G, Göksu M et al. Increase in *Candida parapsilosis* fungemia in critical care units: a 6-years study. *Mycopathologia*. 2010;170(4):263-8.
34. 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(2):114-120.
35. Megri Y, Arastehfar A, Boekhout T, Daneshnia F, Hörtnagl C, Sartori B, Hafez A, Pan W, Lass-Flörl C, Hamrioui B. *Candida tropicalis* is the most prevalent yeast species causing candidemia in Algeria: the urgent need for antifungal stewardship and infection control measures. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):50.
36. Franconi I, Rizzato C, Tavanti A, Falcone M, Lupetti A. Paradigm Shift: *Candida parapsilosis* sensu stricto as the Most Prevalent *Candida* Species Isolated from Bloodstream Infections with Increasing Azole-Non-Susceptibility Rates: Trends from 2015-2022 Survey. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(10):1012.
37. Xiao Z, Wang Q, Zhu F, An Y. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critically ill patients: a retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in China. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:89.
38. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(2):200-4.
39. Kolak ÇÇ, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Epidemiology of candidemia, antifungal susceptibilities of *Candida* species and their impact on mortality in adult patients admitted to Akdeniz University Hospital. *Klinik Derg*. 2019; 32(3):250-8.
40. Ergon MC, Doluca Dereli M, Ener B et al. Türkiye’de altı yıllık zaman dilimi içerisinde kan kültürlerinden soyutlanan maya mantarlarının tür dağılımı: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(4):638-46.
41. Kazak E, Akın H, Ener B et al. An investigation of *Candida* species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses*. 2014;57(10):623-9.
42. Önal U, Metin DY, Karaca C, Hilmioğlu Polat S, Ersin S, Işıkgöz Taşbakan M. Retrospective evaluation of candidemic patients among general surgery department in a tertiary care university hospital. *Turk J Surg*. 2019;35(3):210-3.
43. Alp S, Arikan-Akdagli S, Gulmez D et al. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses*. 2015;58(8):498-505.
44. Kutlu M, Sayın-Kutlu S, Alp-Çavuş S et al. Mortality-associated factors of candidemia: a multi-center prospective cohort in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(4):597-607.

45. Özel AS, Altunal LN, Sengel BE, Aslan M, Aydın M. Predictors of outcomes in patients with candidemia in an Intensive Care Unit. *Marmara Med J.* 2023;36(3):284-9.
46. Uğur Ö, Balasar B, Demirel S et. al. Evaluation of Candidemia Cases Developed in the Intensive Care Unit: A Ten-Year Analysis. *Clinical and Experimental Health Sciences.*2024;14(3):636-2.
47. Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Türkiye İstanbul'dan Bildirilen Üç *Candida auris* Olgusu. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(3):452-460.
48. Epidemiological Alert: *Candida auris* outbreaks in health care services in the context of the COVID-19 pandemic <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-candida-auris-outbreaks-health-care-services-context-covid-19> (Erişim tarihi: 01/09/2024)
49. Kim HY, Nguyen TA MSc, Kidd S PhD et al. *Candida auris*-a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list. *Med Mycol.* 2024;62(6):myae042.
50. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog.* 2017;13(5):e1006290.
51. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220(6):751-8.
52. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(2):211-24.
53. Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of *Candida* in the human respiratory tract: our evolving understanding. *Pathog Dis.* 2017;75(3):ftx029.
54. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445-56.
55. Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, van de Veerdonk FL. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(10):630-42.
56. Johnson MD, Plantinga TS, van de Vosse E et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(4):502-10.
57. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):103-24.
58. Kumar V, Cheng SC, Johnson MD et al. Immunochip SNP array identifies novel genetic variants conferring susceptibility to candidaemia. *Nat Commun.* 2014;5:4675.
59. Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):25-31.
60. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3640-5.

61. Bouopda Tamo SP. Candida Infections: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Clin Microbiol* 2020;2: 91-102.
63. Azoulay E, Schlemmer B. Candida in Lung Specimens from Non-Neutropenic ICU Patients: Infection or Colonization? *Intensive Care Medicine*. Springer New York, 2003;188-98.
64. Barkauskas CE, Perfect JR, Candida pneumonia: What we know and what we don't. *Curr Fungal Infect Rep* 2009;3;21–31
65. Blaschke S, Don M, Schillinger W, Rüchel R. Candida-Pneumonien ohne offenbare Immunsuppression [Candida pneumonia in patients without definitive immunodeficiency]. *Mycoses*. 2002;45:22-26.
66. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):662-78.
67. Denning DW, Evans EGV, Kibler CC et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:424-36.
68. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
69. Lashof AMLO, Rothova A, Sobel JD et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):262-8.
70. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 (Suppl 7):19-37.
71. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1543-9.
72. Shelly MA, Poe RH, Kapner LB. Pulmonary mycetoma due to *Candida albicans*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):133-5.
73. Petrocheilou-Paschou V, Georgilis K, Kontoyannis D et al. Pneumonia due to *Candida krusei*. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(12):806-9.
74. Berenguer J, Buck M, Witebsky F et al. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;17(2):103-9.
75. Walsh TJ, Chanock SJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis: a rationale for complementary use of culture and nonculture based detection systems. *Int J Infect Dis* 1997;11-19.
76. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1256158.
77. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016;20(1):149.
78. Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED et al. β -D-glucan surveillance with pre-emptive anidulafungin for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a randomized pilot study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42282.

79. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M et al. Difficulties in using 1,3- β -D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 9):1016-1022.
80. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M et al. Combination of Candida biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3107-15.
81. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA et al. Quantitation of Candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):2879-83.
82. Jensen RH, Johansen HK, Søes LM et al. Posttreatment Antifungal Resistance among Colonizing Candida Isolates in Candidemia Patients: Results from a Systematic Multicenter Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(3):1500-8.
83. Lau AF, Kabir M, Chen SC et al. Candida colonization as a risk marker for invasive candidiasis in mixed medical-surgical intensive care units: development and evaluation of a simple, standard protocol. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1324-30.
84. Caggiano G, Puntillo F, Coretti C et al. Candida colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci*. 2011;12(10):7038-47.
85. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(15):1555-64.
86. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):177-86.
87. Ibáñez-Nolla J, Nolla-Salas M, León MA et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect*. 2004;48(2):181-92.
88. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA et al. The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55(4):293-301.
89. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol*. 1994;32(4):975-80.
90. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.
91. Arafa, S.H., Elbanna, K., Osman, G.E.H. et al. Candida diagnostic techniques. 2023(9):360–77.
92. Spanu T, Posteraro B, Fiori B et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of Candida species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol*. 2012;50(1):176-9.

93. Yaman G, Akyar I, Can S. Evaluation of the MALDI TOF-MS method for identification of *Candida* strains isolated from blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(1):65-67.
94. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):153-158.
95. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(6):484-92.
96. <https://www.cdc.gov/candidiasis/antimicrobial-resistance/index.html> (Erişim tarihi: 01/09/2024)
97. Arian-Akdagli S, Gülmez D, Doğan Ö et al. First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18:230-234.
98. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(9):557-571.
99. Zhai B, Liao C, Jaggavarapu S et al. Antifungal heteroresistance causes prophylaxis failure and facilitates breakthrough *Candida* parapsilosis infections. *Nat Med*. 2024.
100. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724-32.
101. Coste AT, Kritikos A, Li J et al. Emerging echinocandin-resistant *Candida albicans* and *glabrata* in Switzerland. *Infection*. 2020;48(5):761-6.
102. Sig AK, Sonmezer MC, Gülmez D et al. The Emergence of Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Exhibiting High MICs and Related FKS Mutations in Turkey. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(9):691.
103. Arastehfar A, Daneshnia F, Salehi M et al. Low level of antifungal resistance of *Candida glabrata* blood isolates in Turkey: Fluconazole minimum inhibitory concentration and FKS mutations can predict therapeutic failure. *Mycoses*. 2020;63(9):911-20.
104. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap *Lancet Microbe*. 2023;4(6):e470-e480.
105. Escribano P, Guinea J. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: A new emerging threat in the fungi arena. *Front Fungal Biol*. 2022;3:1010782.
106. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. *Drug Resist Updat*. 2013;16(6):81-95.
107. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard third edition. https://clsi.org/media/1461/m27a3_sample.pdf (2008). (Erişim tarihi: 01/09/2024)
108. Andes DR, Safdar N, Baddley JW et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis:

- a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1110-22.
109. Xiang MJ, Liu JY, Ni PH et al. Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res*. 2013;13(4):386-93.
 110. Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3690-9.
 111. Healey KR, Zhao Y, Perez WB et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen *Candida glabrata* promotes multi-drug resistance. *Nat Commun*. 2016;29(7):111-28.
 112. Chaabane F, Graf A, Jequier L, Coste AT. Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Front Microbiol*. 2019(10):2788.
 113. Kitaya S, Kanamori H, Katori Y, Tokuda K. Clinical Features and Outcomes of Persistent Candidemia Caused by *Candida albicans* versus Non-*albicans Candida* Species: A Focus on Antifungal Resistance and Follow-Up Blood Cultures. *Microorganisms*. 2023;11(4):928.
 114. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3):857-63.
 115. Garbino J, Lew DP, Romand JA et al. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1708-17.
 116. Eggimann P, Francioli P, Bille J et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999;27(6):1066-72.
 117. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2001;233(4):542-8.
 118. Swoboda SM, Merz WG, Lipsetta PA. Candidemia: the impact of antifungal prophylaxis in a surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4(4):345-54.
 119. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1928-36.
 120. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1216-24.
 121. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(10):739-44.
 122. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2016;34:21-28.

123. Vena A, Bovis F, Tutino S et al. Short Course of Antifungal Therapy in Patients With Uncomplicated Candida Bloodstream Infection: Another Case of Less Is More in the Clinical Setting?. *Open Forum Infect Dis*. 2022;10(1):ofac656.
124. Salmanton-García J, Reinhold I, Prattes J et al. Questioning the 14-day dogma in candidemia treatment duration. *Mycoses*. 2024;67(1):e13672.
125. Beaumont AL, Mestre F, Decaux S et al. Long-term Oral Suppressive Antimicrobial Therapy in Infective Endocarditis (SATIE Study): An Observational Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(5):ofae194.
126. Bae JH, Lee SC. Intravitreal liposomal amphotericin B for treatment of endogenous candida endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59(5):346-352.
127. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(7):419-25.
128. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J et al. Attributable mortality of candidemia - Results from the ECMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *J Infect*. 2024;89(3):106229.
129. Cornely FB, Cornely OA, Salmanton-García J et al. Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins. *Mycoses*. 2020;63(12):1373-81.
130. Zaoutis TE, Argon J, Chu J et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1232-9.
131. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002;50(4):243-260.
132. Muñoz P, Giannella M, Fanciulli C et al. Candida tropicalis fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(10):1538-45.
133. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1695-1703.
134. Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(7):e036452.
135. Bilgin MK, Talan L, Evren E, Altıntaş ND. Retrospective Evaluation of Risk Factors for Invasive Candida Infections in a Medical Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2022;4(1):62-71.
136. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y et al. Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother*. 2019;25(5):341-5.
137. Battistolo J, Glampedakis E, Damonti L et al. Increasing morbidity and mortality of candidemia over one decade in a Swiss university hospital. *Mycoses*. 2021;64(12):1512-20.
138. Papadimitriou-Olivgeris M, Battistolo J, Poissy J et al. Key Role of Early Source Control in Candidemic Patients With Sepsis or Septic Shock. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(8):ofac383.

139. Ohki S, Shime N, Kosaka T, Fujita N. Impact of host- and early treatment-related factors on mortality in ICU patients with candidemia: a bicentric retrospective observational study. *J Intensive Care*. 2020;8:30.
140. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1139-46.
141. Keighley C, Chen SC, Marriott D et al. Candidaemia and a risk predictive model for overall mortality: a prospective multicentre study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):445.
142. Dale DC, Welte K. Neutropenia and neutrophilia. In Kaushansky K, Pritchard JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC(Eds.), *Williams Hematology*, 10th edition. McGraw-Hill Education Press, Chapter 63.
143. Ahmet Ç. Steroid usage in clinical practice. *J Turk Soc Rheumatol*. 2021.13(2):73-84.
144. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718-22.
145. Strzelec M, Detka J, Mieszczak P, Sobocińska MK, Majka M. Immunomodulation-a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. *Front Immunol*. 2023;14:1127704.
146. Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P et al. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses*. 2018;61(5):326-330.
147. <https://ehaweb.org/assets/Uploads/EQUAL-Candida-2019.pdf> (Erişim tarihi: 01/09/2024)
148. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2092-2106.
149. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1601-10.
150. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
151. https://clsi.org/media/3680/m60ed2_sample.pdf (Erişim tarihi: 01/09/2024)
152. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317-22.
153. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH 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(8):E343-E353.

154. Chapman B, Slavin M, Marriott D et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):1103-08. doi:10.1093/jac/dkw422.
155. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1352-61.
156. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(24):20505.
157. Kim EJ, Lee E, Kwak YG et al. Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:606976.
158. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2005;43(12):5848-59.
159. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.
160. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014(Suppl 6):5-10.
161. Erdogan E, Mustafa Erdogan, M, Acun Delen L. Candidemia in adult intensive care units: Analysis of a 4 year process in a tertiary hospital in Turkey. *Annals of Medical Research,* 2021;27(11), 2968–73.
162. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3435-42.
163. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120452.
164. Mete B, Zerdali EY, Aygun G et al. Change in species distribution and antifungal susceptibility of candidemias in an intensive care unit of a university hospital (10-year experience). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(2):325-33.
165. Taei M, Chadeganipour M, Mohammadi R. An alarming rise of non-albicans *Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):779.
166. Sabino R, Sampaio P, Rosado L, et. al. Analysis of clinical and environmental *Candida parapsilosis* isolates by microsatellite genotyping--a tool for hospital infection surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):954.e1-954.e9548.
167. Weems JJ Jr, Chamberland ME, Ward J et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol.* 1987;25(6):1029-32.

168. Cano MV, Perz JF, Craig AS et al. Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. *Med Mycol*. 2005;43(3):219-225.
169. Levin AS, Costa SF, Mussi NS et al. Candida parapsilosis fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;30(4):243-9.
170. Dizbay M, Tunçcan Ö, Aksakal N et al. Yoğun Bakım Ünitelerinde "Kandida Skoru"nun Kandidemi İnsidansındaki Azalmaya olan Etkisi. *Gazi Medical Journal*. 2016; 27(3):142-4.
171. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA et al. Risk Factors for Candida tropicalis fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1676-81.
172. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA et al. The epidemiology of Candida glabrata and Candida albicans fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med*. 2002;112(5):380-5.
173. Chen XC, Xu J, Wu DP. Clinical Characteristics and Outcomes of Breakthrough Candidemia in 71 Hematologic Malignancy Patients and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Single-center Retrospective Study From China, 2011-2018. *Clin Infect Dis*. 2020;71.
174. Kim SH, Choi JK, Cho SY et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med Mycol*. 2018;56(2):197-206.
175. Calle-Miguel L, Garrido-Colino C, Santiago-García B et al. Changes in the epidemiology of invasive fungal disease in a Pediatric Hematology and Oncology Unit: the relevance of breakthrough infections. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):348.
176. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M et al. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(2):181-8.
177. Breda GL, Tuon FF, Meis JF et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol*. 2018;56(4):406-15.
178. Kimura M, Araoka H, Yamamoto H et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e01791-16.
179. Nishida R, Eriguchi Y, Miyake N et al. Breakthrough candidemia with hematological disease: Results from a single-center retrospective study in Japan, 2009-2020. *Med Mycol*. 2023;61(6):myad056.
180. Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF et al. Antifungal therapy for patients with proven or suspected Candida peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):117.e1-117.e8.
181. Wong L, Zelenkov D, Champion M, Foong KS, Doron S, Vazquez GA. 809. Empiric Antifungal Therapy Is Not Associated with Improved Survival Outcome among Intensive Care Units (ICU) Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10:ofad500.854.

182. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):83-90.
183. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002;113(6):480-85.
184. Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care.* 2009;13(4):R115.
185. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(4):402-7.
186. Zou ZY, Sun KJ, Fu G et al. Impact of early empirical antifungal therapy on prognosis of sepsis patients with positive yeast culture: A retrospective study from the MIMIC-IV database. *Front Microbiol.* 2022;13:1047889.
187. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, Law A, Wong-Beringer A. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1765-70.
188. Bienvenu AL, Pradat P, Guerin C et al. Evaluation of first-line therapies for the treatment of candidemia in ICU patients: A propensity score analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;93:15-21.
189. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality *Intensive Care Med.* 2014;40(6):839-45.
190. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. *J Clin Med Res.* 2011;3(2):65-71.
191. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2011;1:37.
192. Bassetti M, Vena A, Meroi M et al. Factors associated with the development of septic shock in patients with candidemia: a post hoc analysis from two prospective cohorts. *Crit Care.* 2020;24(1):117.
193. Beesley SJ, Weber G, Sarge T et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med.* 2018;46(4):625-34.
194. Drosatos K, Lymperopoulos A, Kennel PJ et al. Pathophysiology of sepsis-related cardiac dysfunction: driven by inflammation, energy mismanagement, or both? *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(2):130-40.
195. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth.* 2010;104(1):3-11.
196. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA.* 2010;303(24):2495-2503.
197. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(13):e0263.
198. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J.* 2012;33(7):895-903.

199. Elke G, Schädler D, Engel C et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients--results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1762-7.
200. Takır HB, Karakurt Z, Saltürk C et al. Does Total Parenteral Nutrition Increase the Mortality of Patients with Severe Sepsis in the ICU? *Turk Thorac J*. 2015;16(2):53-8.
201. Elke G, Kuhnt E, Ragaller M et al. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. A secondary analysis of the VISEP trial. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2013;108(3):223-33.
202. Damas P, Ledoux D, Nys M et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*. 1992;215(4):356-62.
203. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000;181(1):176-80.
204. Kilic AU, Basaga SM, Cevahir F, et al. Risk prediction for candidemia in surgical intensive care unit patients. *North Clin Istanbul*. 2020;7(4):348-53.
205. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41(3):645-53.
206. Kwon YJ, Won EJ, Jeong SH et al. Dynamics and Predictors of Mortality Due to Candidemia Caused by Different Candida Species: Comparison of Intensive Care Unit-Associated Candidemia (ICUAC) and Non-ICUAC. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8):597.
207. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EURO-BACT study. *Crit Care*. 2016;20:53.
208. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:87-91.
209. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1489-98.
210. Yang B, Wei Z, Wu M, Lai Y, Zhao W. A clinical analysis of Candida tropicalis bloodstream infections associated with hematological diseases, and antifungal susceptibility: a retrospective survey. *Front Microbiol*. 2023;14:1092175.
211. Ye N, Liu Z, Tang W et al. Systematic Characterization of Epidemiology, Antifungal Susceptibility, Risk Factors and Outcomes of Candidaemia: A Six-Year Chinese Study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:4887-98.
212. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1303-12.
213. Gupta A, Gupta A, Varma A. Candida glabrata candidemia: An emerging threat in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(3):151-4.
214. Shigemura K, Osawa K, Jikimoto T et al. Comparison of the clinical risk factors between Candida albicans and Candida non-albicans species for bloodstream infection. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(4):311-4.

215. 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(2).
216. Holley A, Dulhunty J, Blot S et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in *albicans* and non-*albicans* candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(6):554.e1-554.e5547.
217. Tümtürk A. Risk factors, clinical characteristics and mortality of candidemia in non-neutropenic, critically ill patients in a tertiary care hospital. *J Surg Med*, 2020;4(2):157-60.
218. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R et al. Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study in Two Tertiary Care Centers. *J Intensive Care Med*. 2020;35(6):542-53.
219. Kimura SI, Kameda K, Harada K et al. Risk and Predictive Factors for Candidemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: JSTCT Transplant Complications Working Group. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(4):209.e1-209.e9.
220. Vidyut Prakash, Rajesh Kumar Singh, Kumar Saurabh et al. Spectrum of chemo-radiotherapy induced fungal infection in head and neck cancer patients at tertiary care centre of Eastern India, *Oral Oncology Reports*, Volume 6,2023, 2772-9060.
221. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009;115(20):4745-52.
222. Poissy J, Damonti L, Bignon A et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care*. 2020;24(1):109.
223. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022;161(2):345-55.
224. Waitzberg DL, Lotierzo PH, Logullo AF et al. Parenteral lipid emulsions and phagocytic systems. *British Journal of Nutrition*. 2002;87(S1):49-57.
225. Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, Inoue Y. Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions without lipid. *Int J Med Sci*. 2010;7(1):43-47.
226. Nagar T, Ramakrishna J, Khanna V, Reddy T, Turk IA, Immunosuppression in Chronic Total Parenteral Nutrition Patient Causing Invasive Pulmonary Candidiasis. *The American Journal of Gastroenterology*;2022,117(10):1643.
227. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C et al. The Effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards *PLoS One*. 2015;10(5):e0125149.
228. Kim JH, Suh JW, Kim MJ. Evaluation of Fluconazole versus Echinocandins for Treatment of Candidemia Caused by Susceptible Common *Candida* Species: A Propensity Score Matching Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(5):539.
229. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of

- the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3536-9.
230. Eschenauer GA, Carver PL, Lin SW et al. Fluconazole versus an echinocandin for *Candida glabrata* fungaemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):922-6.
231. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cantón-Bulnes L et al. Initial Antifungal Strategy Reduces Mortality in Critically Ill Patients With Candidemia: A Propensity Score-Adjusted Analysis of a Multicenter Study. *Crit Care Med.* 2018;46(3):384-93.
232. Bruyère R, Quenot JP, Prin S et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis* 2014;11(14):385.
233. Bailly S, Leroy O, Azoulay E et al. Impact of echinocandin on prognosis of proven invasive candidiasis in ICU: A post-hoc causal inference model using the AmarCAND2 study. *J Infect.* 2017;74(4):408-17.
234. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2472-82.
235. Theodore DA, Henneman AD, Loo A et al. Initial micafungin treatment does not improve outcomes compared to fluconazole treatment in immunocompromised and critically ill patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(8):1877-84.
236. Demir KK, Butler-Laporte G, Del Corpo O et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses.* 2021;64(9):1098-1110.
237. Kumar A, Zarychanski R, Pisipati A et al. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive *Candida* infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. *Mycology.* 2018;9(2):116-28.
238. Domingos EL, Vilhena RO, Santos JMMF et al. Comparative efficacy and safety of systemic antifungal agents for candidemia: a systematic review with network meta-analysis and multicriteria acceptability analyses. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(2):106614.

TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan başta tez danışman hocam Prof. Dr. Halis AKALIN olmak üzere, Prof. Dr. Emel YILMAZ, Doç. Dr. Yasemin HEPER, Doç. Dr. Esra KAZAK ve Doç. Dr. Uğur ÖNAL'a; Prof. Dr. Beyza ENER başta olmak üzere Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN, Prof. Dr. Harun AĞCA, Doç. Dr. Melda PAYASLIOĞLU, Doç. Dr. Oktay ALVER, Doç. Dr. İmran SAĞLIK, Doç. Dr. Nazmiye Ülkü TÜZEMEN ve Doç. Dr. Seçil AKSOY'a; İmmünoloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve Prof. Dr. Güven ÖZKAYA'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Geçirdiğim süre boyunca üzerimde emeği olan, tecrübelerini paylaşmaktan imtina etmeyen Uzm. Dr. Sümeyra ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Cihan SEMET, Uzm. Dr. Hazel ÖZTÜRK BELİK başta olmak üzere diğer tüm meslektaşlarıma destekleri için teşekkür ederim. Tanıdığım ilk günden beri çok şanslı hissettiğim, bu zorlu süreçte desteklerini hiç esirgemeyen ve hep yanımda olan canım dostlarım Uzm. Dr. Rabia Aslı ÖZER ve Dr. Şeyma ÖNCÜL'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hepsi birbirinden kıymetli sevgili meslektaşlarım Dr. Laman ALİYEVA, Dr. Egemen ÖZDEMİR, Dr. Züleyha ÖLGEN, Dr. Kübra AYCAN, Dr. Deniz MERCAN, Dr. Zeynep ABANOZ, Dr. Elif Ezgi SÖNMEZ, Dr. Ayşenur SARICALAR, Dr. Ayşegül ATANSOY, Dr. Merve KAHVECİ, Dr. Hatice YAMAN, Dr. Berk AKÇALI, Dr. Kübra ÖZDEMİR, Dr. Zilan KONAK, Dr. Cansu CENGİZ, Dr. Nazlı ARIKAN ve Dr. Didem SARIHAN başta olmak üzere birlikte zaman geçirdiğimiz tüm mesai arkadaşlarıma canı gönülden teşekkür ederim.

Çalıştığım süreç boyunca birçok zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, bana ekip olmanın ne demek olduğunu öğreten ve desteklerini hiç esirgemeyen başta başhemşiremiz Selma KÖSE olmak üzere Hem. Zeynep KAŞ, Hem. Ebru ÖZYİĞİT, Hem. Nurten SOYDAN, Hem. Aysun KIZILCIK ve Hem. Vesile DÖNMEZ ile Nurşen GÜLER, Nagehan DOYAN, Gürsel NAİMOĞLU, Eyyüp

YALÇIN, Murat DEMİRCİ, Ertan ASLAN, Kadriye ADIGÜZEL ve Sabriye SÖNMEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın tüm dönemlerinde varlığıyla bana güç veren, her koşulda arkamda olan canımın içi babama; desteğini ve koşulsuz sevgisini her zaman hissettiğim Şeyma ablama; asistanlık süresince hep yanımda olan biricik aneme; varlıkları ile gurur duyduğum canım kardeşimlerim Muhammed'e ve Hüseyincan'a ve biricik dostum, hayatımdaki her anımın yoldaşı canım kardeşim Vildan'a tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



ÖZGEÇMİŞ

yılı ayında doğdum. İlkokulu Kayseri’de, ortaokulu Gümüşhane’de tamamladım. Gümüşhane Türk Telekom Fen Lisesi’nden 2012 yılında mezun oldum. Eylül 2012’de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde lisans eğitimime başladım. Tıp Fakültesinden 2018 yılı Haziran ayında mezun oldum. Eylül 2018’de Gümüşhane Devlet Hastanesi Acil Servisinde pratisyen hekim olarak çalışmaya başladım. Uzmanlık eğitimi almak için çalıştığım merkezden 10.01.2019 tarihinde ayrıldım. Ağustos 2024 TUS yerleştirme sonuçları doğrultusunda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda 24.01.2019 tarihinde göreve başladım.