



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdürrahim DERBENT

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2 YILLIK SÜREDE SAPTANAN KANDİDA
ENFEKSİYONLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhan Güney BİÇER

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Abdürrahim DERBENT

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdürrahim DERBENT

İSTANBUL - 2016

ÖNSÖZ

Zorlu uzmanlık eğitimim süresince pek çok açıdan mesleki ve insan ilişkileriyle ilgili deneyime sahip oldum. Bu süreçten bilimsel ve insani olarak azami şekilde faydalanmak her zaman birinci amacım oldu.

Uzmanlık eğitimim süresince öncelikle kliniğimizin kurucu eğitim görevlilerinden Uzman Dr. Leyla SAİTOĞLU ve Uzman Dr. M. Tayfun ALDEMİR hocalarıma mesleğe adım attığımız ilk günlerdeki katkılarından dolayı saygımı sunmak isterim.

Bir dönem kliniğimize emek veren, pratik ve teorik eğitimimde bol katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Yavuz DEMİRARAN'a,

Akademik olarak bana her zaman örnek teşkil edecek değerli hocam Prof. Dr. Abdurrahim DERBENT hocama,

Tıp fakültesinde öğrenci olduğum dönemde de kendisiyle çalışma imkanı bulduğum, her zaman desteğini açık şekilde gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ziya SALİHOĞLU'na minnet ve şükranlarımı sunarım.

Kendimi geliştirmemde katkısı olan, bana yol gösterip güvenlerini esirgemeyen ve üzerimde emeği olan tüm uzmanlarıma teşekkür ederim.

Eğitimimin ilk gününden itibaren pratik ve deneyim anlamında her türlü desteği bizden esirgemeyen değerli anestezi teknisyenlerimize, zorlu yoğun bakım ünitesi nöbetlerinde herhangi bir hemşireden çok daha fazlası olan ve her zaman değerli yardımlarını esirgemeyen kıymetli yoğun bakım hemşire ekibine teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum diğer klinik hekimlerine, ameliyathane hemşirelerine ve yardımcı personellere teşekkür ederim.

Aldığım ilk nefesten beri her zaman yanımda olan ve beni destekleyen değerli babam Faruk BİÇER, annem Neşe BİÇER'e ve ablam Nihan BİÇER'e ne kadar teşekkür etsem azdır. İyi ki varsınız!

Ve her zaman gülen yüzüyle hayat enerjim olan, üzüntümü paylaşan sevincimi çoğaltan kıymetli hayat akadaşım, eşim, Didem BİÇER'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul-2016

Dr. İlhan Güney BİÇER

ÖZET

Fungal infeksiyon sıklığı gelişen tanı ve tedavi tekniklerine rağmen son yıllarda artış göstermektedir. Hastane kaynaklı fungal infeksiyonların büyük bir kısmını kandida türleri oluşturmaktadır. Kandida türlerine bağlı kan dolaşım sistemi infeksiyonları 1980-1990 yılları arasında on kat artış göstermiştir. Günümüzde kronik hastalık ve invaziv işlem sıklığındaki artış ile beraber, yoğun antibakteriyel ve sitotoksik tedavi uygulaması sonucunda kandidemi görülme oranı artmaktadır. Hastane kökenli kan dolaşım sistemi infeksiyon etkenleri arasında kandida türleri dördüncü sıklıkta görülmekte ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde izole edilen kandida kültürlerinin kan kültüründe üremesi olan ve diğer kültürlerde üremesi olan olguların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatan ve herhangi bir kültüründe kandida üremesi saptanan hastalar çalışmaya alındı. Her hasta için demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan girişimleri içeren form dolduruldu. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı.

Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitemizde yatmakta olan ve herhangi bir kültüründe kandida üremesi olan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Yoğun bakım ünitemizde yatarak tedavi gören hastalardan alınan kültür örneklerinde %5 oranında kandida üremesi saptanmıştır. Olguların 21'inde (% 24,7) kan kültüründe kandida üremesi, 54'ünde (% 75,3) kan kültürü dışında herhangi bir kültüründe kandida üremesi saptanmıştır. 2 yıllık dönem içinde kandida üremesi olan tüm kültürler incelendiğinde; Kan kültüründe 39 (% 51,3), Trakeal aspirat kültürü (TAK) 32 (% 42,1), idrar kültüründe 20 (% 26,3), Santral katater 11 (% 14,5), yara kültüründe 6 (% 7,9), balgam kültüründe 4 (% 5,3), vücut sıvısı kültürü (VSK) 2 (% 2,6) adet üreme gözlenmiştir. Değişik risk faktörleri açısından değerlendirilen hastaların Yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, kandidemi gelişmesi riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Santral venöz basınç (CVP) kateteri kullanım süresi kandidemi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı uzun saptanmıştır. Herhangi bir kültüründe kandida üremesi saptanan hastalarda total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımının kandidemi riskini arttırmadığı saptanmıştır. Üreyen kandida türleri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak en sık *C.albicans* saptanmıştır.

Herhangi bir kültüründe kandida üremesi saptanan hastalarda diabetes mellitus varlığının kandidemi riskini arttırmadığı saptanmıştır.

Yoğun bakımda uzun süre yatışı olan ve çeşitli risk faktörleri bulunan hastalar kandida enfeksiyonları açısından duyarlı hale gelmektedirler Bu durum mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle yoğun bakım hastaları ile çalışan hekimler için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve invazif kandida enfeksiyonu için yüksek riskli hastaların bulunması önemlidir. Santral venöz kateteri bulunması, sepsis/septik şok varlığı, TPN kullanımı yoğun bakım hastalarında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

ABSTRACT

Fungal infections have been increasing in frequency over the past years. The majority of nosocomial fungal infections are caused by Candida species. Bloodstream infections due to Candida species. have increased 10 fold between 1980 and 1990. Nowadays the rate of candidemia has raised with excessive antibacterial and cytotoxic treatment applications associated with an increase in chronic diseases and invasive process frequencies. Among the agents that cause nosocomial bloodstream infections, Candida spp. are the fourth most common agent, and associated with serious morbidity and mortality. This study aimed to evaluate the risk factors of candidiasis in intensive care unit patients. We compare risk factors of between candida at blood samples and candida at other body samples, Patients were enrolled in the study between January 2014 and December 2015. Structured forms, including demographic data, clinical and laboratory findings and applications, were fulfilled for each patient. The data were evaluated retrospectively. Chi-square analysis and monte carlo simulation were used for statistical analysis.

This study includes 75 patients who had been treated in our intensive care unit and had had candidiasis at any body sample between January 2014 and December 2015. Candidiasis amount of the samples which had been taken from the patients who had been receiving inpatient treatment in our intensive care unit had been 5%. In 21(24;7%) patients candidemia were spotted,candidiasis in any except the blood sample were detected in 54 (75,3%) of the patients.When the every samples in 2-years period which has candidiasis have been examined; in blood sample, 39 (51.3%), tracheal aspiration sample 32 (42.1%), 20 (26.3%), catheter sample 11 (14.5%) urine sample, 6 (7.9%) wound sample 4 (5,3%), body fluid sample 2 (2,6%) candidiasis were observed. The duration of intensive care stay unit of the

patients who have been evaluated for various risk factors has been found statistically significant in terms of the risk of candidiasis. The duration of cvp use was statistically longer in the patients with candidemia. It has been detected that use of tpn does not increase the risk of candidemia at the patients who have candidiasis at any body sample. When the species of candida at the samples examined *C. Albicans* was detected the most frequent as for the literature. It has been detected that the presence of diabetes mellitus at the patients who have candidiasis at any samples does not increase the risk of candidemia.

Patients, who have longer hospitalization and various risk factors, become vulnerable for candida infections. That causes increased mortality and morbidity. Therefore, for doctors, who works with critically ill patients, considering risk factors and identifying high risk patients for invasive candida infections are important. Presence of central venous catheter, sepsis/septic shock and TPN use should be considered in critically ill patients.

KISALTMALAR

A.B.D.:	Amerika Birleşik Devletleri
ASA:	Amerikan Anestezi Birliği
AmB:	Amfoterisin B
CDC:	Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi
CVP:	Santral Venöz Basınç
CRP:	C-Reaktif Protein
DM:	Diabetes Mellitus
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMA:	Avrupa Tıp Ajansı
HIV:	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
INR:	Uluslararası Düzeltme Oranı
KKİ:	Kandida Kolonizasyon İndeksi
NNIS:	Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon İzleme Kuruluşu
PZR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SDA:	Sabouraud Dextrose Agar
TAK:	Trakeal Aspirat Kültürü
TPN:	Total Parenteral Nutrisyon
VSK:	Vücut Sıvısı Kültürü
WBC:	Beyaz Hücre Sayısı
YB:	Yoğun Bakım
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Kandida Skoru.....	5
Tablo 2: Kandida enfeksiyonlarında risk faktörleri.....	8
Tablo 3: Erişkin Kandidemi ve İnvazif kandidiazis olgularında başlangıç hedefli tedavi Önerileri.....	17
Tablo 4: Demografik özellikler	24
Tablo 5: Kültür üreme yerlerine göre demografik özellikler.....	25
Tablo 6: Kültür üreme yerlerine göre invazif girişim dağılımı.....	26
Tablo 7: Kandida enfeksiyon özellikleri.....	30
Tablo 8: Laboratuvar değerleri.....	31
Tablo 9: Kültür üreme yerlerine göre laboratuvar değerleri.....	31
Tablo 10: Mortalite ve taburculuk durumu.....	32
Tablo 11: Kültür üreme yerlerine göre mortalite ve taburculuk durumu.....	33

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Sabouraud dextrose agarda Candida spp. Kolonileri.....	19
Şekil 2: BACTEC.....	19

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Cinsiyet dağılımı.....	21
Grafik 2: Postoperatif hasta dağılımı.....	21
Grafik 3: ASA skoru dağılımı.....	21
Grafik 4: Postoperatif antibiyotik kullanım dağılımı.....	22
Grafik 5: Hastaların beslenme dağılımı.....	22
Grafik 6: Hastaların CVP kullanım dağılımı.....	23
Grafik 7: Hastaların arter kullanım dağılımı.....	23
Grafik 8: Hastaların inotrop kullanım dağılımı.....	23
Grafik 9: Hastaların solunum çeşidi dağılımı.....	23
Grafik 10: Hastaların hemofiltrason tedavisi dağılımı.....	23
Grafik 11: Hastaların diabetes mellitus dağılımı.....	24
Grafik 12: Kültür üreme yeri ile ilk enfeksiyon gözlenen gün ilişkisi.....	27
Grafik 13: Kültür üreme yeri ile CVP kullanım günü ilişkisi.....	27
Grafik 14: İlk üreme gözlenen kültür yeri dağılımı.....	28
Grafik 15: Üreme gözlenen kültür yeri dağılımı.....	28
Grafik 16: Üreyen Kandida türlerinin dağılımı.....	29
Grafik 17: Üreyen türlerin üreme yerine göre karşılaştırılması.....	30
Grafik 18: Sağkalım ile takip süresinin ilişkisi.....	32
Grafik 19: Kültür üreme yeri ile sağkalım ilişkisi.....	33

İçindekiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇE	3
2.2 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ ENFEKSİYONLARI	3
2.3 YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE MANTAR ENFEKSİYONLARI	4
3. MATERYAL METOD	18
3.1 Hasta Grubu	18
3.2 Klinik Veriler	18
3.3 Mikrobiyolojik İnceleme	18
3.4 Klinik Tanılar	20
3.5 İstatiksel veriler	20
4. BULGULAR	21
4.1 Demografik bulgular	21
4.2 Kandida Enfeksiyonu	28
4.3 Laboratuvar Parametreleri	31
4.4 Mortalite	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvazif fungal enfeksiyonların insidansının, son zamanlarda tüm dünyada arttığı ortaya konmuştur. Bu durumun, genellikle hastanede yatmakta olan hastalarda, enfeksiyon ile ilişkili ortaya çıkan bir komplikasyon olduğu görülmektedir. Özellikle kritik hastaların, invazif fungal enfeksiyonlara duyarlı olduğu belirtilmektedir (1). İngiltere’ de, kandida enfeksiyonlarının yoğun bakım ünitesi hastalarında görülen tüm fungal enfeksiyonların yaklaşık yarısında etken olduğu belirlenmiştir (2).

Son yıllarda, özellikle kritik hastalarda kandidemi sıklığının arttığı gözlenmektedir (3). Bu artışın nedenleri arasında; hastaların sağ kalımının artması, daha çok invazif girişim yapılması, immünsüpresyon, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, konak savunması ve kazanılmış immün mekanizmalarda zayıflama, santral kateter kullanımına bağlı mukozal bariyerlerin zayıflaması, hemodiyalize neden olan renal yetmezlik, abdomen cerrahisi, veya nötropeni gibi sebepler vardır (3).

Kandida suşları hastanelerde kanla yayılan enfeksiyonlar arasında dördüncü sırada yer almaktadır ve son verilere göre sıklığının giderek arttığı görülmektedir. Kandidemiye bağlı mortalite oranının yaklaşık %30-%60 arasında olduğu ve prognozunun da genellikle kötü olduğu belirtilmektedir (4).

Çalışmamıza 48 saatten uzun süre yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatmış olan ve kan- idrar- sürüntü gibi herhangi bir kültür örneğinde kandida ile ilişkili üremesi olan hastalar dahil edilmiştir. Nötropenik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların demografik verileri, yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ve ilk kandida enfeksiyonu saptanana kadar geçen süre kaydedilmiştir. Üreme yeri ve saptanan kandida tipi kaydedilmiştir. Üreme olan kültürün alındığı güne ait, C-reaktif protein (CRP), beyaz küre hücre sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil oranı, prokalsitonin düzeyi, kreatinin değeri, uluslararası düzeltme oranı (INR) değeri, kültürün alındığı gün hemofiltrasyon tedavisi alıp almadığı, kültürün alındığı güne ait solunum şekli (spontan solunum eforu, mekanik ventilasyon desteği), kültürün alındığı tarihten itibaren son 7 günlük süreçte hastanın kan ürünü kullanıp kullanmadığı, hastanın kültür alındığı gün pozitif inotrop desteği alıp almadığı, hastada önceden diabetes mellitus varlığı, hasta postoperatif dönemde ise preoperatif antibiyotik kullanımı, Amerikan anestezi

birliği (ASA) skoru kayıt edilmiştir. Toplanan bu veriler ışığında, kandida türlerinin, duyarlılık paternlerinin ve risk faktörlerinin tespit edilerek, hızlı tanımlama ve duyarlılık sonuçlarıyla birlikte, tedavide kullanılacak ampirik tedavi için antifungal ajanların planlanması ve hastane enfeksiyonlarını önlemeye yönelik stratejilere veri sağlayarak, kandida enfeksiyonlarına bağlı gelişebilen morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Kandida nedenli oral lezyonlar, Hipokrat zamanından itibaren ilgi çekmiştir. Langenbeck tarafından ilk defa fungal etkenler 1839'da gösterilmiştir (5). Robin tarafından 1853'de *Candida* spp. kültürü yapılmıştır. Morfolojiyi tanımlandıktan sonra "Castellani" saf kandida kültürünü yapmıştır. Biyokimyasal özelliklerini inceledikten sonra "Monilia albicans" adını vermiştir. Fransız dermatolog Raymond Saboroud 1804'te Sabouraud Dextrose Agar'ı (SDA) dermatofit kültürü için kullanmıştır (6). Gruby, 1842'de Pamukçuk etkeni olarak bilinen *C. albicans* üzerinde çalışmalar yapmaya başlar. Ancak *C. albicans* terimi ilk kez 1923'te Berkhoud tarafından kullanılmıştır. Bununla beraber *C. tropicalis* ve *C. krusei* 1923'te, *C. stellatoidea* ve *C. guilliermondii* 1938'de izole edilmiş ve isimlendirilmiştir (7).

Hücre dışı proteinazı ilk olarak 1965'de Staib tarafından saptanmıştır ve üç yıl sonra, "Remold ve Fasold" enzimi izole edip, tiplendirmişlerdir. Hücre zarı fosfolipitlerini parçalayan fosfolipaz enzimleri ise ilk kez, 1966'da Werner ve 1967'de Costa ile ark tarafından gösterilmiştir (8,9,10). Banno ve ark (10) 1985'te fosfolipaz B'yi izole etmişlerdir.

Plass ve ark (11) kandida etkenlerine karşı vulvovajinal kandidoz olgularında çeşitli antifungal maddelerin etkinliğini araştırmışlardır. Nonalbicans kandida türlerinde flukonazole %65 oranında direnç saptamışlardır. Flusitozin ve ketakonazole yüksek duyarlılık elde etmişlerdir.

2.2 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ ENFEKSİYONLARI

Günümüzde enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen, hastane enfeksiyonları, 19. yüzyıldan beri halen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanede takip edilen hastaların % 5-10'unu YBÜ'de yatan hastalar oluşturmalarına karşın hastane enfeksiyonlarının % 25'ini YBÜ'de gelişen enfeksiyonlar oluşturmaktadır (12,13,14). YBÜ'de enfeksiyon gelişme oranları diğer bölümlere göre 5-10 kat daha fazladır (15). YBÜ'lerde nozokomiyal enfeksiyonlara bağlı mortalite oranı % 10-80 arasında değişmektedir (16). Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC- The Centers for Disease Control and Prevention) tarafından, YBÜ'lerindeki enfeksiyonların, nozokomiyal enfeksiyonlardan

kaynaklanan ölümlere % 0.7- 10.1, hastanelerde meydana gelen ölümlere ise % 0.1- 4.4 oranında katkıda bulunduğu bildirilmiştir (17). Destekleyici tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak, YBÜ’de yatan hastaların sağ kalımı ve yatış süresi uzamış, ancak buna karşın nozokomiyal enfeksiyonlara yatkın hasta grubunda bir artış meydana gelmiştir (13,18).

2.3 YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE MANTAR ENFEKSİYONLARI

Yüksek mortalite- morbiditeye sahip olmaları ve giderek artan oranda saptanmaları nedeniyle, fungal enfeksiyonlar günümüz yoğun bakım hastalarının tedavisi açısından büyük önem kazanmıştır (19).

Tıbbi tedavilerdeki gelişmelere bağlı yaşam sürelerinin uzaması, daha geniş cerrahi prosedürlerin uygulanması, immunsupresif olmayan kritik hastalarda invazif girişim sayısının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, immunsupresif tedavinin ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması gibi faktörler, mantar enfeksiyonlarının daha sık görülmesine yol açmaktadır (20,21,22). Mantar enfeksiyonları çoğunlukla fırsatçı patojen olarak ortaya çıkmakta ve altta yatan ciddi bir hastalık varlığında ağır seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda mantar enfeksiyonu geliştiğinde, hastane yatış süresinin 30 gün uzadığı, mortalitenin % 47 gibi yüksek oranlara çıktığı göstermiştir (19,23-26).

Candida spp. ve *Aspergillus* spp. morbidite ve mortalitesi yüksek, invazif mikoza neden olan en sık mantar enfeksiyonu etkenleridir. YBÜ’de invazif mantar enfeksiyonlarının % 70- 90’ nından sorumlu olan *Candida* spp.’dir. Mantar enfeksiyonlarının % 10- 20’sinden de *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Rhizopus* türleri sorumlu tutulmaktadır (20, 27).

Tüm invazif fungal enfeksiyonların % 70- 90’ını invazif kandida enfeksiyonları oluşturur (28).

YBÜ’ de yatan hastaların çoğunda kandida türleri ile kolonizasyon gelişir. Ancak bu hastaların sadece bir kısmında sistemik kandida enfeksiyonu gelişmektedir. Hastaneye yatan tüm hastalarda gelişen enfeksiyonların % 1- 8’i mantar türleri kaynaklıyken, yoğun bakımda gelişen mantar enfeksiyonlarının oranı ise % 10- 15’ tir (29). Kandida türleri, nozokomiyal enfeksiyonların sık nedenlerinden biridir, YBÜ’lerinde invazif mantar enfeksiyonunun en sık nedenidir. Son 30 yılda yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda, fungal kolonizasyon ve enfeksiyon sıklığında hızlı artış gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde (A.B.D)

mantar enfeksiyonu ilişkili sepsis vakalarının sıklığı 1979-2000 yılları arasında % 207 oranında artmıştır. Mantar enfeksiyonlarında en sık *Candida* türleri izole edilen etken olmuştur (30).

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının % 6- 11'inde *Candida* türleri etkindir. YBÜ'de *Candida* enfeksiyon sıklığı Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon İzleme Kuruluşu (NNIS National Nosocomial Infections Surveillance) verilerine göre % 31 oranında, ülkemizde ise yapılan çalışmalarda % 5- 12 olarak bildirilmektedir.

C.albicans YBÜ'de gelişen kandidemilerin en sık etkenidir. NNIS verilerine göre sırasıyla *C.albicans* (% 40- 59), *C.glabrata* (% 12- 15), *C.parapsilosis* (% 11- 23) en sık saptanan türlerdir (31).

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi ile belirlenebilir. Kolonizasyon indeksi; kolonize vücut bölge sayısının alınan örneklerle olan oranıdır. İndeksi yüksek olan hastalarda kandidiyazis gelişme riski yüksek bulunmuştur. *Candida* skoru arttıkça invazif kandidiyazis gelişme riskinin anlamlı olarak arttığı ve negatif prediktif değerinin %100 ve pozitif prediktif değerinin % 23.8 olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (32). Lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörleri; Sepsis, multifokal *Candida* kolonizasyonu, cerrahi öyküsü ve TPN kullanımı olarak belirlenmiş ve sınır değeri 2.5 (duyarlılık % 81, özgüllük %74) olarak kabul edilmiştir. Buna bağlı olarak *Candida* skoru > 2.5 olan olgularda invazif kandidiyaz riski 7.75 kat daha artmıştır (33).

Tablo 1 ' de *Candida* skoru hesaplanırken kullanılan parametreler puan değerleri gösterilmiştir.

Tablo 1 : *Candida* skoru

Parametreler	Puan
Sepsis	2
Multifokal kolonizasyon	1
Cerrahi öyküsü	1
TPN kullanımı	1

2.3.1 Yoğun Bakım Ünitesinde Kandida Enfeksiyonları

2.3.1.1 Epidemiyoloji

Birçok kandida türü kommensal ve kolonize şekilde insan derisi ve mukozal yüzeylerde bulunmaktadır. Kandidalar doğumdan hemen sonra ağız, boğaz, bağırsaklar ve genito-üriner bölgeye kolonize olur (34).

Kritik hastalar ve immünsuprese kişiler yüzeyel ve hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların gelişimine daha duyarlıdır. Özellikle Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendrom'lu (HIV) hastalarındaki majör fungal etkenleri kandidalar oluşturmaktadır ; bu hastalarda, malnütrisyon ve yutma güçlüğüne yol açan orofarengeal kandidiyaz sık görülmektedir (35, 36).

İnvazif kandida enfeksiyonları tüm invazif fungal enfeksiyonların % 70- 90'ını oluşturur (37).

Kandidemi A.B.D.'de olduğu gibi tüm dünyada dördüncü en sık görülen kan ile yayılan enfeksiyonudur (38).

Fransa'da (39) YBÜ'ye yatan her 1000 hastada 3 invazif kandidiyaz vakası tespit edilmiştir. ABD'de (40) YBÜ'ye yatan her 1000 hastada 9,8 invazif kandidiyaz vakası görülürken, başka bir çalışmada YBÜ'de 3 yıllık kayıta YBÜ'ye yatan her 1000 hastada ortalama 2,06 oranında kandidemi atağı saptamıştır (41,42). Gene ABD'de (43) nozokomiyal enfeksiyonların % 8- 10'undan kandida türlerinin sorumlu olduğunu ve YBÜ'ye yatan her 1000 hastada 0,5- 10 enfeksiyon oranının olduğunu bildirmişlerdir. NNIS programının verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal fungal enfeksiyon sıklığı her 1000 hasta başına 2.0'dan 3.8'e yükselmiş, en büyük artış cerrahi hastalarında (% 124) izlenmiştir (44).

YBÜ'de idrar sondası ile ilişkili olarak saptanan üriner sistem enfeksiyonlarında kandida türleri en sık izole edilen etkenlerden biridir. Türkiye'de 12 hastanenin katıldığı 13 YBÜ'den alınan bilgilere göre *Candida* türleri % 44,9 oranında ve en sık izole edilen mantar etkeni olarak tespit edilmiştir (45).

Türlere göre incelendiğinde, son zamanlarda yapılan çalışmalarda non-albicans kandida sıklığının zaman içerisinde arttığı gösterilse de, *Candida albicans* halen izole edilen en sık ajan olma özelliğini korumaktadır (46).

Candida tropicalis, *Candida albicans*'dan sonra en sık karşılaşılan fırsatçı patojendir. Flukonazol duyarlılığının diğer türlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (47). Bu türde görülen kandidemilerde, risk faktörü olarak hastaların nötropenik ya da kanser teşhisinin olduğu (özellikle lösemi) çalışmalarda gösterilmiştir (48).

Candida dubliniensis filogenetik açıdan *Candida albicans* ile yakın akrabadır ve son yıllarda tanımlanmıştır (49). Bu tür, genellikle in vitro ve in vivo koşullarda flukonazole hızla direnç geliştirdiğinden erken tanınması önemlidir (49).

Candida glabrata ağız boşluğundan ve takma diş stomatitli olgulardan en fazla izole edilen türdür ve flukonazole karşı direnç eğilimi göstermektedir (47).

Candida parapsilosis; endoftalmit, endokardit, septik artrit, peritonit ve fungemiye de içeren enfeksiyon tablosuna yol açan önemli bir patojendir. Genellikle invazif girişimler ve prostetik aletler ile ilişkilidir (50, 51). Bu mantarın, yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltilerde ve protezlerde kontaminant olarak varlığı dikkat çekmektedir. Kateter uçlarında biyofilm oluşturma özelliği sayesinde parenteral beslenen hastalardan sıklıkla izole edildiği gösterilmiştir (50, 52).

Candida guilliermondii; yüzme havuzu, toprak, deniz suyu gibi çeşitli çevrelerden ve kurbağa ile kuşlardan izole edilmiştir. Damar içi madde bağımlılığı olanlarda endokardit etkeni olarak saptandığı bildirilmiştir (52). İnvazif kandidiyaz etkenleri arasında nadiren yer alır (53).

Candida krusei, kan ve kemik iliği transplantasyonu yapılacak olan hastalarda önemli enfektif bir patojendir. Çok çeşitli kaynaklardan izole edilebilir, flukonazole intrinsik dirençli olması önemini bir kat daha artırmıştır (54).

Candida kefyr prevelans açısından tıbbi öneme sahip mantarlar arasında son sıralarda yer alsa da zaman zaman üriner sistem, akciğer enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir (52).

Candida lusitanae son yıllarda önem kazanan bir türdür, kandidemilerin % 1-2'sinden sorumlu olan bu tür azollere duyarlı olmakla birlikte Amfoterisin B (AmB)' ye intrinsik dirençlidir (47). Bağışıklık sistemi çökmüş hastalarda sistemik kandidiyaza yol açmakta ve vücut sıvılarından izole edilmektedir (52).

2.3.1.2 *Kandida* Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

İnvazif mantar enfeksiyonları duyarlı kişilerde bazı risk faktörleri varlığında ortaya çıkmaktadır. Bu faktörler arasında önemlisi deri ve mukozaların *Candida* spp. ile kolonizasyonu ve doğal konak savunmasının (intravasküler kateter veya idrar sondası takılarak yada cerrahi girişim ile cilt bütünlüğünün ortadan kalkarak) bozulmasıdır (24,55).

Risk faktörleri arasında en önemlisini immun yetmezlikli hastalar oluşturur.

Risk grubu tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2 *

Kandida Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri
Antimikrobiyal ajan kullanımı
Adrenal kortikosteroid kullanımı
Kemoterapi
Hematolojik ya da solid organ malignansı
Önceki kolonizasyon
Kalıcı kateter bulunması (CVP kateteri, Swan-Ganz kateteri vb.)
Total parenteral beslenme
Nötropeni (polimorfonükleer hücreler < 500/mm ³)
Geniş cerrahi ya da yanıklar
Mekanik ventilasyon
Hastanede ya da YBÜ'de kalış süresi
Hemodiyaliz
Malnütrisyon

*Scott K. Fridkin and Wilham R. Jarvis. *Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections Clinical Microbiology Reviews*, Oct. 1996, p. 499-511

Hematolojik maligniteli vakaların enfeksiyon riski, doğrudan nötrofil sayısı ile ilişkilidir. Nötrofil sayısı 500/ml altına düşünce, enfeksiyon insidansı artmaya başlar, 100/ml altına düştüğünde ciddi ve bakteriyeminin de eşlik edebildiği enfeksiyonlar gelişir. Lenfomalı ve lösemili hastalarda kandidoz riski, nötrofil sayısı kadar, hastanede yatış süresi ile ilgilidir. Bu risk hastanede yattığı süre boyunca giderek artmaktadır (56).

1980’lerde büyük eğitim hastanelerinde % 500 artan sıklıkta, küçük eğitim hastanelerinde ve diğer hastanelerde % 210-370 gibi büyük oranlarda artan sıklıkta nozokomial kandidoz saptanmıştır (56,57,58).

2.3.1.3 *Kandida Enfeksiyonlarında Klinik*

İnvazif kandida enfeksiyonları YBÜ’de takip edilen ve immun yetmezliği olmayan hastalarda ikiye ayrılır: kandidemi ve sistemik (dissemine) kandidiyaz (29). Kandidemi kan kültür örneklerinde *Candida* spp.’nin üretilmesidir. Sistemik kandidiyaz ise kan kültür örneklerinde üreme ile birlikte steril vücut kompartımanlarında histopatolojik olarak veya kültür sonucu ile kandidanın gösterilmesidir (29).

Nozokomial enfeksiyonlarda kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları sıklıkla görülür (59). Bunu pnömoni, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları ve sinüzit izlemektedir (60). EPIC çalışmasında üriner sistem enfeksiyonlarının %21’inde, pnömonilerin %14’ünde, diğer solunum enfeksiyonlarının %9’unda, kan dolaşım enfeksiyonlarının %9’unda mantar etken tespit edilmiştir (61). YBÜ’de yapılan bir çalışmada kandidemi olgularının %10,2’sinde, üriner sistem enfeksiyonlarının %25’inde *Candida* spp. izole edilmiştir (62).

2.3.1.3.1 *Kandidemi*

Kandidemi invazif kandidiyazın en sık (% 50- 70) görülen şeklidir (27,64). YBÜ’de % 33- 55 oranında görülmektedir (63,65,66,92).

Kandidemi tanısı, enfeksiyon kliniği ile en az bir kan kültüründe *Candida* spp. üremesi olan hastalarda konur. Genel durumu kötü, üremik veya kortikosteroid tedavisi alan hastalarda

enfeksiyon kiniği olmadan da kan kültüründe bir *Candida* spp. izole edilmesi anlamlı olarak kabul edilmelidir (68).

Mantar enfeksiyonlarında en sık rastlanan klinik belirti ve bulgular ateş ya da hipotermi, üşüme ve titreme, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları ve şuur değişikliğidir. Sıklıkla sepsis veya organ disfonksiyonu ile birlikte seyreder. YBÜ’de takip edilen hastalarda, fungemi veya sepsisin ilk belirtisi hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz olabilir. Bir diğer önemli bulgu ise Santral sinir sistemi tutulumu olmadan mental değişikliklerin ortaya çıkmasıdır (69). Kandidemide görülen cilt bulguları ise: eritemli, makronoduler, 0,5 -1 cm capındaki lezyonlardır. Ektima gangrenozum, purpura fulminans benzeri lezyonlar da görülebilir (70).

İntravasküler kateteri mevcut olup da klinik ve laboratuvar değerlendirmede başka odak bulunamıyorsa katetere bağlı kandidemi olarak kabul edilmelidir. Tanı, kateter ucunun roll-on yöntemi ile yapılan kültüründe en az 15 koloni, sonikasyon yöntemi ile en az 100 koloni üremesi gerekir. Fungeminin kaynağının katetere bağlı olduğu düşünülüyor ise, eş zamanlı alınan kateter kan kültürü örneğindeki üremenin, periferik kan kültürü örneğindeki üremeye göre beş kat fazla olması gerekmektedir (68).

Kandidemi görülen hastalarda endoftalmit, osteomyelit, artrit, osteoartrit, menenjit, pnömoni, piyelonefrit, endokardit, septik tromboflebit, hepatosplenik kandidiyaz akla gelmeli ve tetkik edilmelidir (69).

Dissemine kandidiyaz olgularında mortalite oranı % 40-50’dir (59).

2.3.1.3.2 *Kandida Pnömonisi*

YBÜ’de entübe ve mekanik ventilatör desteğinde takip edilen kritik hastalardan alınan alt solunum yolu sekresyon örneklerinde (endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj gibi) *Candida* spp. sıklıkla izole edilmektedir. Otopsi çalışmalarında invazif pulmoner *Kandida* enfeksiyonu çok nadir olarak saptanmaktadır (71) ya da hiç saptanmadığı belirtilmiştir (72,73).

Yapılan çalışmalarda, YBÜ’deki hastaların balgam ve bronkoalveolar lavaj kültüründen izole edile *Candida* spp.’lerin pnömoni tanısında özgüllüğünün çok düşük olduğu

gösterilmiştir (74). Çoğunlukla, immünsüprese hastalarda sistemik hastalık sırasında hematojen yol ile veya orofarenkste kolonize mikroorganizmaların akciğere aspirasyonu ile oluşur (27,74).

Diğer taraftan, son yapılan çalışmalarda alt solunum solunum yollarında gözlenen kandida türlerinin daha kötü klinik sonuçlara yol açtığı gözlenmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ya da antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda alt solunum yollarındaki sekresyonlarda kandida kolonizasyonunun kötü klinik sonuçlarla ilişkisi net değildir.(75)

2.3.1.3.3 İntrabdominal enfeksiyonlar

Genellikle bağırsak perforasyonu, anastomoz kaçağı veya nekrotizan pankreatit sonrası kandidanın etken olduğu abseler gelişmektedir. Peritonit bulguları ile birlikte veya bulgular olmadan da gelişebilir. Drenden alınan kültürlerde *Candida* spp. üretilmesi her zaman enfeksiyon göstergesi olmayabilir. Kontaminasyon veya kolonizasyondan enfeksiyonun ayırt edilmesi gerekir (74).

2.3.1.3.4 Kandidiüri

Fungal üriner enfeksiyonlar sıklıkla asemptomatik ve kateter kullanımı ile ilişkilidir. Bundan dolayı, tedavi başlamadan önce kolonizasyon enfeksiyon ayrımının iyi yapılması gerekmektedir (74).

YBÜ’de kandidiüri oranları giderek artmaktadır (%19-44) (39). En sık *C. albicans*, ikinci en sık *C.glabrata* izole edilmektedir (39). Kandidüri; kontaminasyon, üriner kateter kolonizasyonu, sistit veya piyelonefrit ya da sistemik kandidiyaz nedeniyle oluşabilir (74). Kandidüri için risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet, üriner kateter varlığı, nefrostomi, antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, immün sistemi baskılayan ilaçların kullanımı, radyoterapi, nötropeni, mukozit, YBÜ’de yatış, TPN ve mekanik ventilasyondur (27,39,60). Özellikle *C. glabrata*’nın yol açtığı tablolarda, florokinolon ve flukonazol kullanımının risk oluşturduğu öne sürülmüştür (60). Yapılan bir çalışmada (39) YBÜ’de takip edilen hastalarda kandidüri için tek bağımsız risk faktörü üriner kateterizasyon olarak tespit edilirken, Alvarez-Lerma ve ark.’nın (76) yaptığı çalışmada kandidüri için tek bağımsız risk faktörünün, daha önceden antifungal tedavi kullanımı olduğu belirtilmiştir.

Harris ve ark. (77) ise YBÜ’de yatış öyküsünün *C. albicans* ve *C. glabrata* kandidürisi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Üriner sistem kaynaklı kandidemi vakaları çok nadirdir. Ancak ürolojik girişim yapılan, TPN alan %10 hastada komplikasyon olarak kandidemi saptanabilir (39,77).

Aseptomatik kandidüri; üriner sistem enfeksiyonuna ait bulgular olmadan kandidüri varlığıdır. Genellikle üriner kateterle ilişkilidir. Tespit edildiğinde öncelikle sondanın çıkarılması, diyabetin kontrol altına alınması veya lüzumsuz antibiyotik tedavisinin kesilmesi gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekir (74). Üriner kateterin çıkarılması ile % 41 oranında kandidürinin kaybolduğu gösterilmiştir (78).

Sistit; üriner kateteri olmayan hastalarda dizüri, hematüri, suprapubik hassasiyet gibi üriner sistem semptomları ile birlikte kandidürinin görülmesidir (74).

Üst üriner sistem enfeksiyonu; ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgularla, kandidüri ve üriner sistem enfeksiyon bulgularının birlikte görülmesidir. Abse veya fungus topu gibi komplikasyonlara neden olabilir (74).

Sistemik kandidiyaza sekonder gelişen kandidüri; sistemik kandidiyaz sırasında hematojen yol ile kandidanın böbreklere ulaşması sonucu görülür. Ateş yüksekliği, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, hemodinamik stabilitenin bozulması gibi bulgular eşlik edebilir (74).

2.3.1.4 Mortalite

Candida spp. enfeksiyonları YBÜ’de en sık görülen dördüncü en sık etken olup, mortalite oranı son zamanlarda % 20’den % 40’a yükselmiştir (24,39,63,81,82). Geç tanı konulması ve antifungal tedavinin gecikmesi nedeni ile mortalite oranları halen yüksektir (39). Ayrıca gelişen morbiteye bağlı olarak hastanede kalış süresinin ek olarak 6-34 gün arasında uzadığı bildirilmiştir (83). Yapılan bir çalışmada kaba mortalite hızının %30-61 arasında olduğu saptanırken, bununla ilişkili mortalite hızının yaklaşık %49 olduğu tespit edilmiştir (81). Yüksek mortalite oranlarının çoğunlukla *C. albicans* dışı türlerde geliştiği görülmektedir. En yüksek mortalitenin; *C. glabrata*’da, en düşük mortalitenin ise *C.*

parapsilosis türünde olduğu bildirilmiştir (40). Yine YBÜ’de yapılan araştırmalarda fungal enfeksiyonlara bağlı mortalite hızının diğer etkenlere bağlı mortalite hızlarına göre daha fazla olduğu belirtilmektedir (25,81,84). Yapılan başka bir çalışmada kandidaya bağlı kaba mortalite hızının % 48, bakteriyel enfeksiyonlarda ise % 37 olduğu tespit edilmiştir (22). Bir vaka-kontrol çalışmasında kandidemiye bağlı mortalite hızının ise % 38 olduğu tespit edilmiştir (81).

Yüksek riskli hastalara antifungal profilaksi verilmesi ile invazif fungal enfeksiyon görülme sıklığının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (79). Başarılı bir profilaksi, hastadaki uygun seçilen türe göre tedavinin başlanması ile mümkün olabilir. Yapılan birçok çalışmada, hastalara başlanan uygun antifungal profilaksinin etkin olduğu ortaya konmuştur (40,85-87). Eggiman ve ark (88) tarafından prospektif olarak yapılan bir çalışmada ise, intrabdominal cerrahi yapılan ve perforasyon veya anastomoz kaçağı gelişenlerde profilaktik flukonazol ve plasebo tedavisi verilmiş, flukonazol tedavisi alanlarda kandida enfeksiyonu oranları % 4’e gerilerken, plasebo kullananlarda kandida enfeksiyonu % 35 oranında görülmüştür. Gene benzer bir prospektif ve randomize bir çalışmada flukonazol profilaksisi ile kanıtlanmış kandida enfeksiyonu % 5 oranında tespit edilirken, medikal ve cerrahi YBÜ’de yapılan çalışmada ise flukonazol profilaksisi ile kandida enfeksiyonu oranlarının % 5,8 oranında azaldığı gösterilmiştir (89, 90). Cruciani ve ark.’nın (80) travma ve cerrahi YBÜ’de yaptıkları çalışmada, azol profilaksisi alan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kandidemi sıklığının % 80 ve mortalite oranlarının ise göreceli olarak % 31,5 oranında düştüğü gösterilmiştir.

İnvazif kandidiyaz tanısında, kan kültürlerinin ancak % 50’sinde üreme olması, üreme sürelerinin uzun olması, kültür dışı tanı yöntemleri ile ilgili yeterli çalışmaların olmaması nedeni ile tedavi verilecek grubun belirlenmesinde, klinik bulgular ve risk faktörlerinin araştırılması önemlidir (39). Bunun için kandida kolonizasyon indeksi (KKİ)’nin de yer aldığı çeşitli skorlama yöntemleri geliştirilmiş ve preemtif tedavinin başlanması için kullanılmıştır. Eggiman ve ark. (91) düzeltilmiş KKİ $\geq 0,4$ olan ve kandida enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan hastalara preemtif tedaviyi önermişlerdir. Nolla- Salas ve ark. (16), cerrahi ve medikal YBÜ’ de yaptıkları çalışmada erken antifungal tedavi ile yaşam sürelerinin % 60’a çıktığını, geç tedavi başlanması ile bu oranların % 22’ye gerilediğini göstermişlerdir.

2.3.1.5 Tanı

Preemptif tedavinin başlanabilmesi için erken tanıyı koyduracak tanı yöntemleri gerekmektedir. Kan kültürlerinin kandidemi açısından duyarlılığı düşüktür (25,39,70,80). Olguların ancak % 15- 40'ında premortem tanı konulmaktadır. Erken tanıda serolojik testlerin yeri tartışmalıdır. Kesin tanı histopatolojiktir (93,94).

Dissemine kandidiyaz tanısı için (95):

- ✓ Farklı yerlerden alınmış kan kültür örneklerinin en az ikisinde üremenin olması
- ✓ Bir pozitif kan kültürü örneği ile beraber steril bölgeden alınmış başka bir bölgeden alınan kültür örneği pozitifliğinin olması
- ✓ Eş zamanlı perifer ve kateter kan kültürü örneklerinin pozitif olması
- ✓ Bir pozitif kan kültürü örneği ile beraber endoftalmit bulgularının olması
- ✓ Bir pozitif kan kültürü örneği ile beraber histopatolojik olarak mantar enfeksiyonunun gösterilmesi gerekir.

2.3.1.5.1 Konvansiyonel Mikrobiyolojik Yöntemler

a) Mikroskopik İnceleme: İlk basamak tanı yöntemidir. Hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Duyarlılığı kültür örneklerinden daha düşüktür. Negatif olması fungal enfeksiyonunu ekarte ettirmez (96).

b) Kültür yöntemleri: İnvazif kandidiyazlı olguların ancak % 50'sinde kan kültür örneği pozitifliği mevcuttur (25,39,70,80). Kan ve diğer steril vücut bölgeleri dışındaki kültür örnekleri özgül değildir (96). Bronkoskopik yöntemlerle alınan örneklerde üreyen kandida türleri çoğu zaman anlamlı değildir. Nadiren beraberinde pnömoniye ait bulgu ve belirtiler varsa etken olarak kabul edilir (27).

2.3.1.5.2 Histopatolojik Yöntemler

İnvazif kandidiyaz tanısında mayaların ve hif formlarının dokuda gösterilmesi ve etkenin kültür örneklerinde üretilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (92).

2.5.1.5.3 İmmünolojik ve Biyokimyasal Yöntemler

a) Serumda kandida antikorlarının tayini

Kandida antikorları indirekt hemaglutinasyon testi ve indirekt germ tüp immünfloresan testi ile saptanabilmektedir (97). Yanlış pozitiflik (normal kişiler veya kolonize olanlarda) ve yanlış negatiflik (invazif enfeksiyonlarda düşük antikor) nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (97,98).

b) Serumda beta-glukan tayini

Serum 1,3 beta-D-glukan, patojen mayaların hücre duvarlarında bulunmaktadır. Bir koagülasyon faktörü olan faktör G ile karşılaştırıldığında reaksiyon meydana gelir ve test pozitifleşir. İnvazif aspergilloz, invazif kandidiyaz, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* ve *Acremonium* gibi enfeksiyonlarda pozitifleşir. Risk altındaki hastalar için tarama veya ön tanı testi olarak kullanılmaktadır (97). YBÜ'deki hastaların serum glukan seviyelerine bakılmış, bakteriyel veya fungal enfeksiyon varlığında yüksek seviyeler tespit edilmiş, ancak bakteriyel/ fungal ayırım yapılamamıştır (101). Buna karşın serum glukan seviyelerinin enfeksiyon gelişmesi için negatif prediktif değeri yüksek bulunmuştur (101). YBÜ'de kullanımı ile ilgili ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

c) Serumda galaktomannan tayini

Galaktomannan, *Aspergillus* türlerinin duvar yapısında mevcut olup çoğalmaları sırasında dışarı salınır. Nötropenik olmayan hastalarda salındıktan sonra makrofajlar tarafından parçalandığı için tanı değeri sınırlıdır (% 15- 30). YBÜ'de invazif aspergilloz tanısı ile takip edilen hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında galaktomannan çalışılmış, duyarlılığı % 88, özgünlüğü % 87 olarak tespit edilmiştir Aynı hastaların serum galaktomannan duyarlılığı % 42 olarak tespit edilmiştir (99). Ancak yoğun bakım hastalarında kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. İnvazif kandidiyaz tanısında ise diğer mantar enfeksiyonları ile ayırıcı tanı yapılması için kullanılması önerilmektedir (97,100).

2.3.1.5.4 Moleküler Yöntemler

Etkenin kültür örneklerinde üremesinin dışında, klinik örneklerde realtime polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile *Candida* spp. DNA'sının belirlenmesi veya ELISA ile antijenlerinin tanımlanması da önemlidir (93).

2.3.1.6 Tedavi

Yapılan çalışmalarda antifungal tedavinin erken dönemde başlanması prognozu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (91). Tedaviye başlamadan önce hastanın yakın zamanda azol grubu antifungal tedavisi kullanıp kullanmadığı, bulunduğu klinikteki antifungal duyarlılık durumu, eşlik eden hastalık varlığı, hemodinamik açıdan durumu, organ tutulumunu destekleyen bulgu varlığı, antifungal ilacın farmakokinetik durumunu etkileyen organ yetmezliği varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (26). Tedavi seçiminde *C. krusei*'nin flukonazole dirençli olduğu, *C. glabrata*'da doz bağımlı flukonazol direnci görülebileceği, *C. lusitaniae* de amfoterisin B direnci olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (26). Kateterli hastalarda kandidemi varlığında ilk basamak kateterin çıkarılmasıdır. Kan kültür örneklerinde *Candida* spp. üremesi varlığında dissemine kandidiyaz açısından dikkatli olunmalıdır. Tekrarlayan kan kültür örnekleri alınmalıdır. Göz, cilt veya kemik tutulumu açısından fizik muayene tekrarlanmalıdır.

2.3.1.6.1 Nötropenik Olmayan Hastalarda Kandidemi Tedavisi

Hasta klinik olarak stabil, daha önce triazol kullanım öyküsü yok ise duyarlılık sonucu çıkıncaya kadar flukonazol tedavisi başlanmalıdır. Flukonazol tedavisine yanıt veren, metastatik komplikasyonu olmayan hastalarda, kandida eradike edildikten sonra iki hafta tedaviye devam edilmelidir (102).

2.3.1.6.2 Nötropenik Olmayan Hastalarda İnvazif Kandidiyaz Tedavisi (117)

Başlangıç tedavisi olarak flukonazol veya ekinokandin (kaspofungin veya anidilafungin) tedavisi önerilmektedir. Daha önceden azol profilaksisi alan, *C. glabrata* veya *C. krusei* enfeksiyon riski olan ve ciddi enfeksiyon varlığında, hastalara ilk tercih ekinokandin tedavisi olmalıdır.

Diğer antifungallerin kullanılmadığı durumlarda amfoterisin B (0,5-1,0 mgr/kg) veya lipozomal AmfoterisinB (3-5 mgr/kg) başlanabilir. Tablo 3'te kandidemi ve invazif kandidazise ait tedavi önerileri gösterilmiştir.

Tablo 3

ERİŞKİN KANDİDEMİ VE İNVAZİF KANDİDİAZİS OLGULARINDA BAŞLANGIÇ HEDEFLİ TEDAVİ ÖNERİLERİ*		
<i>Müdahale</i>	<i>Kanıt Düzeyi</i>	<i>Öneri</i>
Anidulafungin 200/100 mg	A I	-Lokal epidemiyolojiyi düşün(C. Parapsilosis, C. Krusei), -Kaspofunginden daha az ilaç-ilaç etkileşimi
Kaspofungin 70/50 mg	A I	-Lokal epidemiyolojiyi düşün(C. parapsilosis)
Mikafungin 100mg	A I	-Lokal epidemiyolojiyi düşün(C. Parapsilosis, C. Krusei), -Kaspofunginden daha az ilaç-ilaç etkileşimi, - Avrupa Tıp Ajansının(EMA) acil seviyesini değerlendir.
Amfoterisin B lipozomal 3 mg/kg	B I	-Mikafunginle benzer etkiye sahip ancak renal toksisitesi fazla
Vorikonazol 6/3 mg/kg/gün	B I	- Ekinokandinlere göre sınırlı etki spektrumu - ilaç – ilaç etkileşimi - Renal yetmezlikte IV formlarda kısıtlanma - teröpatik ilaç seviyesini değerlendir
Flukonazol 400-800 mg	C I	- Kısıtlı spektrum - Anidulafungine göre daha etkisi az(özellikle yüksek APACHE skorlarında) - C. Parapsilosis vakalarında ekinokandinlerden daha iyi olabilir
Amfoterisin B lipid kompleks 5mg/kg	C II	
Amfoterisin B deoksikolat 0,7 – 1 mg/kg	D I	- renal ve infüzyon ilişkili toksisitesi önemli
Amfoterisin B deoksikolat + flukonazol	D I	- etkili, ancak YBÜ hastalarında artmış toksisite - Sağkalımda avantajı yok
Amfoterisin B deoksikolat + 5 fluorositozin	D II	
Efungumab + lipid ilişkili Amfoterisin B	D II	
Amfoterisin B koloidal dağılım	D II	
Itrakonazol	D II	
Posakonazol	D III	

* Cornely et al. Diagnosis and management of Candida diseases. Clin Microbiol Infect; 2012; 18(suppl. 7)19-17

Ampirik tedavi invazif kandidiyaz için risk faktörü olan hastalara veya ateş odağı bulunmayan, klinik bulguları olan hastalara başlanmalıdır.

3. MATERYAL METOD

3.1 Hasta Grubu

Çalışma 12 Mayıs 2016 tarihinde etik kurul onayı alınarak Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de (ARYBÜ) yapılmıştır. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi toplam 648 yatak kapasitesine sahip, YBÜ'si üçüncü basamak bir araştırma hastanesidir. ARYBÜ 20 yataklıdır. Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de takip edilen, retrospektif olarak kandida kolonizasyonu değerlendirmesi mümkün olan, en az 4 bölgeden örnekleme yapılmış 85 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Taburculuk, başka bir servise devir veya kaybedilinceye kadar tutulan hasta kayıtları değerlendirmeye alınmıştır.

3.2 Klinik Veriler

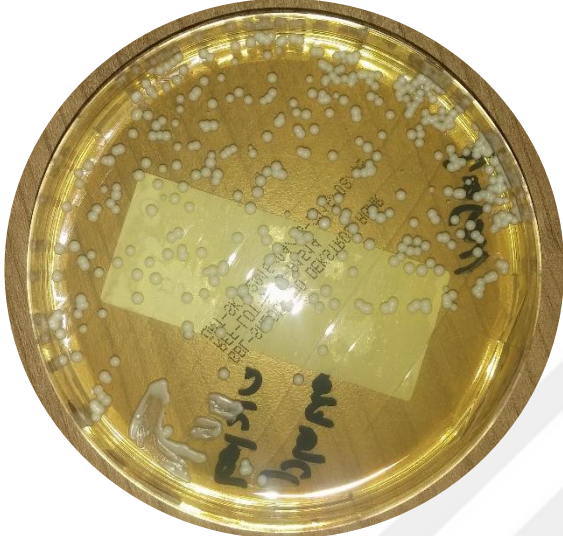
Çalışmaya alınan hastaların YBÜ'ye kabul edildikleri güne ait epidemiyolojik ve klinik verileri daha önceden hazırlanmış olan, standart formlara retrospektif olarak doldurulmuştur. Hastaların adı, soyadı, bölüm, yaş, cinsiyet, yatış süresi, antibiyogram varlığı, postoperatif olup olmadığı, postoperatif ise ASA skoru, peroperatif antibiyotik kullanımı, enfeksiyonun üreme yeri, kandida türü, yatışın kaçınıcı gününde üreme olduğu, ilk üreme yeri, diabetes mellitus varlığı, TPN kullanımı, CVP kateter varlığı ve günü, arter kanülü varlığı ve günü, inotrop desteği alıp almadığı, solunum desteği ve çeşidi, kültürün alındığı güne ait INR, kreatinin, trombosit, beyaz küre, nötrofil değerleri, kültürün alındığı gün hemofiltrasyon tedavisi uygulanıp uygulanmadığı, kan ürünü kullanılıp kullanılmadığı ve sonuç (taburculuk, başka servise devir ve ölüm gibi) ile ilgili bilgiler standart formlara kaydedilmiştir (Ek-1).

3.3 Mikrobiyolojik İnceleme

YBÜ'ye kabul edildikleri gün, daha sonra rutin olarak haftada iki kez alınan balgam kültürü(entübe ise trakeal aspirat), rektal sürüntü, kan kültürü (2 adet biri santral venöz kateterden diğeri periferik damardan olmak üzere), idrar sürveyans kültür örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Balgam kültürü; hasta ekstübe ise hasta eforu ile, entübe ise steril şartlarda entübasyon tüpü içinden geçebilecek incelikte bir steril aspirasyon sondası ile steril bir kaba

örneklemiştir; Kan kültürü, Kan kültür örnekleri periferik ven ve kateterden alınarak BACTEC sistemi ile değerlendirilmiştir; Üriner kateteri mevcut olan hastalardan kateterin üretraya yakın bölümü dezenfekte edildikten sonra steril enjektör yardımı ile idrar örneği alınmıştır.



Kültür örnekleri ‘sabouraud dextrose agara’ (SDA) ekim yapılarak değerlendirilmiştir.

Şekil 1- Sabouraud dextrose agarda Candida spp. kolonileri



BACTEC sisteminde üreme olan örneklerden SDA’ya ekim yapılmıştır. 37°C’de 48 saat inkübasyon sonrası oluşan kolonilerden germ tüp oluşmasına bakılarak *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin ayrımı yapılmıştır (Fotoğraf 2).

C. albicans dışı olduğu belirlenen suşların Cornmeal agara ekimi yapılarak 37°C’de 48 saat inkübasyon sonrası direkt mikroskopik inceleme ile *C. glabrata* tanımı yapılmıştır. Diğer türler ID-32C (BiomérieuxR, France) ile tanımlanmıştır.

Şekil 2 - BACTEC

3.4 Klinik Tanılar

Kandidemi, yüksek ateş ve klinik bulguları mevcut olan hastalarda en az bir kan kültürü örneğinde *Candida* spp. üremesi olarak tanımlanmıştır.

Kandidüri tanısı bir hafta içinde alınan farklı idrar örneklerinde 100 koloni oluşturan birim (kob)/ml'nin üzerinde aynı kandida türünün izole edilmesi ile konulmuştur. Pyüri ve klinik bulgu varlığında idrar kültür örneklerinde üremenin olması ve bu üremenin sonda değişimini takiben devam etmesi veya başka bir enfeksiyon odağı saptanmaması ve/veya antifungal tedavi ile ateşin gerilemesi ile kandidanın etken olduğu idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulmuştur.

Yara yeri enfeksiyonu tanısı yara yerinde hiperemi ve akıntısı olan hastalarda sistemik bulguların varlığında alınan yara yeri kültür örneklerinde *Candida* spp. izole edilmesi ile konulmuştur.

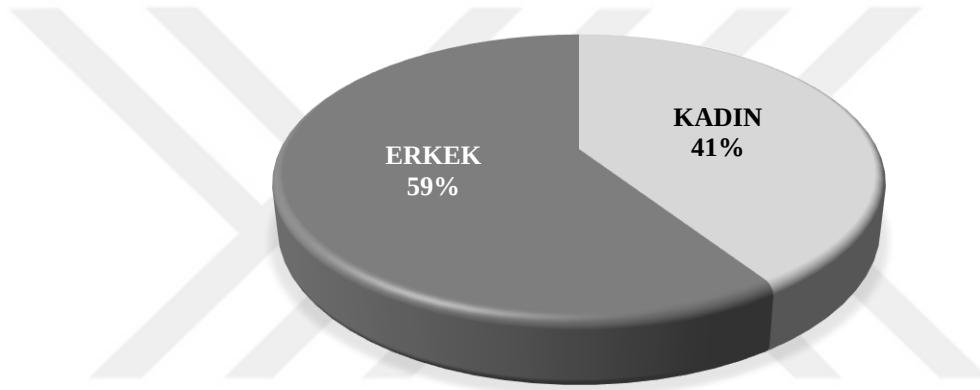
3.5 İstatistiksel veriler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sağ kalım oranları Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

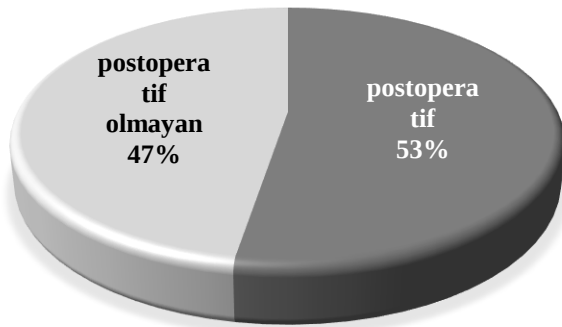
4.1 Demografik bulgular

Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında Anestezi Reanimasyon YBÜ ve 85 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 2'si çalışma kriterlerine uymadığından dolayı, 7'si ise üreme olan kültürlerin alındığı gün nötropenik olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 76 hastanın kadın/erkek oranı 31(% 40,8) / 45 (% 59,2) olarak saptanmıştır (Grafik 1). Ortanca yaşı 60,0 ($\pm$ 22,1), minimum maksimum yaş 13-94, medyan değer 63,5 , ortalama yatış süresi 29,1 ($\pm$ 17,3) gün, minimum 1 gün maksimum 81 gün, yatış günü medyan değeri 17,5 gün bulunmuştur.

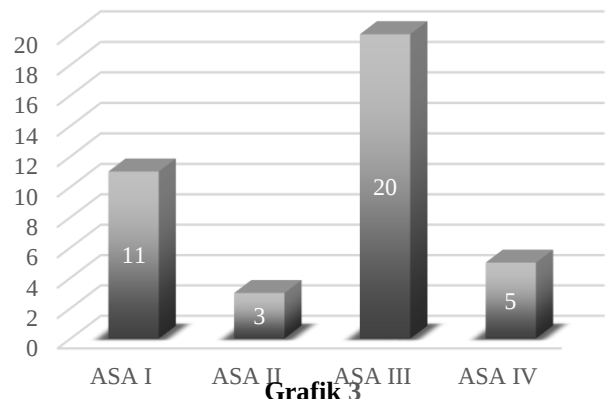


Grafik 1

Çalışmaya katılan hastaların 40 (% 52,63) tanesi postoperatif takibi yapılan hasta, 36'sı (% 47,37) ise dahili nedenlerle YBÜ'nde takibi yapılan hastalardı (Grafik 2). Postoperatif hastaların 8'inde (% 10,5) ameliyat öncesi antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Postoperatif hastaların ASA skorları dağılımı ASA I, 11 (% 14,47) hasta; ASA II, 3 (% 3,95) hasta; ASA III, 20 (% 26,32) hasta; ASA IV, 5 (% 6,58) hasta olarak bulunmuştur (Grafik 3).

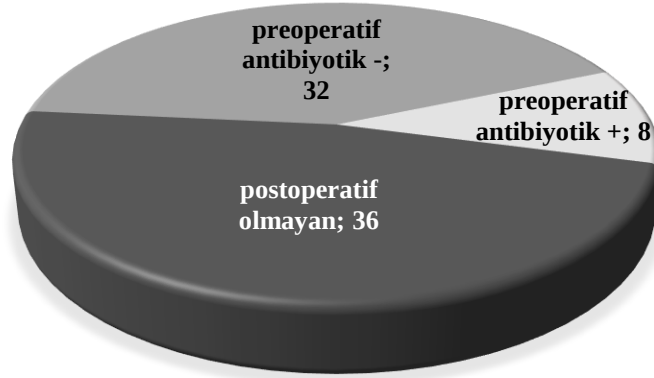


Grafik 2



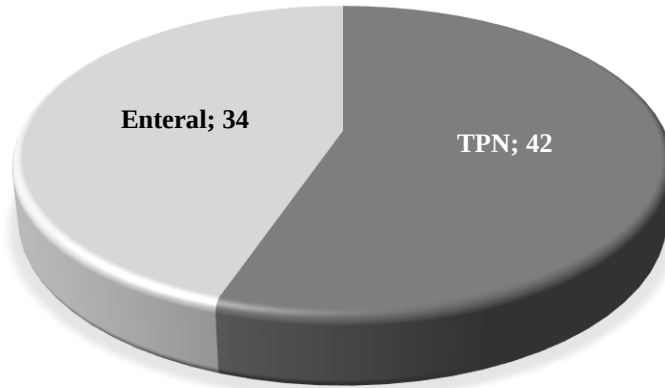
Grafik 3

Postoperatif 36 hastanın 8'inde preoperatif antibiyotik kullanım mevcuttu (Grafik 4).



Grafik 4

Hastaların üreme olan kültürün alındığı gün TPN alan hasta sayısı 42 (% 55,3), enteral beslenen hasta sayısı 34'tü (% 44,7) (Grafik 5).



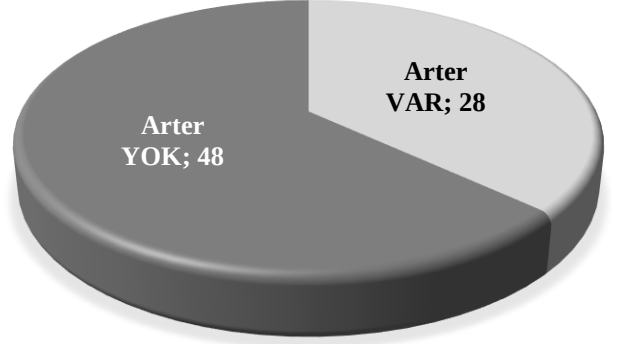
Grafik 5

Hastaların CVP mevcudiyeti 76 hastada 70'ti (% 92,1). Kateterlerin ortalama kullanım günleri $8,9 \pm 6,9$ gün; Minimum 1 gün, maksimum 30 gün kullanımda olan kateterlerdi. CVP kullanım günü medyan değeri 7,5 gün olarak bulundu (grafik 6).

Hastaların radyal arter kateteri mevcudiyeti 76 hastada 26'ti (% 36,8). Kateterlerin ortalama kullanım günleri $6,5 \pm 7$ gün; Minimum 1 gün, maksimum 30 gün kullanımda olan kateterlerdi. CVP kullanım günü medyan değeri 4 gün olarak bulundu (grafik 7).



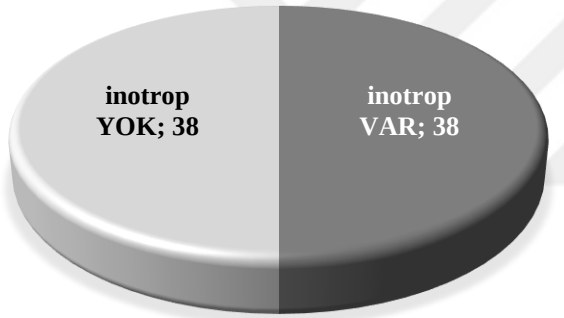
Grafik 6



Grafik 7

Hastalar arasında üreme olan kültürlerin alındığı gün inotrop desteği alanları sayısı 38'di (% 50) (Grafik 8).

Hastalar arasında üreme olan kültürlerin alındığı gün invazif solunum desteği alanları sayısı 51'di (% 67,1) (Grafik 9).



Grafik 8



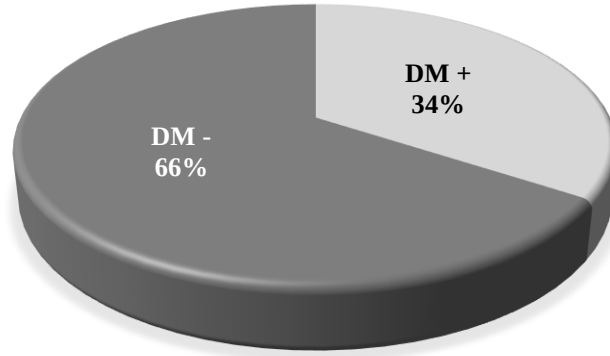
Grafik 9

Hastalar arasında üreme olan kültürlerin alındığı gün veno-venöz hemofiltrasyon tedavisi alanları sayısı 6'ydı (% 7,9) (Grafik 10).



Grafik 10

Değerlendirilen hastaların 26'sında (% 34,21) diabetes mellitus (DM) tanısı yoktu; 50'sinde (% 65,79) ise önceden tanısı konmuş diabetes mellitus (DM) mevcuttu (grafik 11).



Grafik 11

Çalışma grubunun demografik özellikleri tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4

Yaş Ort.±SD (Min-Maks / Medyan)		60,0±22,1 (13-94 / 63,5)
Cinsiyet n (%)	Erkek	31 (40,8)
	Kadın	45 (59,2)
Postoperatif hasta (%)	Var	40 (52,6)
	Yok	36 (47,4)
Postoperatif hastada preoperatif anitbiyotik kullanımı(%)	Var	8 (25)
	Yok	32 (75)
ASA n (%)	I	21 (52,5)
	II	5 (12,5)
	III	8 (22,9)
	IV	27 (77,1)
Diabetes Mellitus n (%)	Var	26 (34,2)
	Yok	50 (65,8)
TPN n (%)	Var	42 (55,3)
	Yok	34 (44,7)
CVP	Var	70 (92,1)
	Yok	6 (7,9)
CVP gün Ort.±SD (Min-Maks / Medyan)		8,9±6,9 (1-30 / 7,5)
Arter	Var	28 (36,8)
	Yok	48 (63,2)
Arter gün Ort.±SD (Min-Maks / Medyan)		6,5±7,0 (1-30 / 4)
İnotrop n (%)	Var	38 (50,0)
	Yok	38 (50,0)
Solunum cihazı n (%)	İnvazif	51 (67,1)
	Noninvazif	25 (32,9)
Hemofiltrasyon n (%)	Var	6 (7,9)
	Yok	70 (92,1)
Yatış günü Ort.±SD (Min-Maks / Medyan)		29,1±17,3 (1-81 / 17,5)

Kan kültürü kandida açısından pozitif olan hastalar ile kan hariç diğer kültürleri bölgeleri kandida açısından pozitif olan hastalar demografik olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5

		Üreme yeri				<i>p</i>
		Kan (n=19)		Diğer (n=57)		
		Ort.±SD	Medyan	Ort.±SD	Medyan	
Yaş		61,7±19,3	62	59,5±23,0	65	<i>0,862</i>
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	8	42,1	23	40,4	<i>0,893</i>
	Kadın	11	57,9	34	59,6	
DM*	Var	9	47,4	17	29,8	<i>0,163</i>
	Yok	10	52,6	40	70,2	
ASA**	I	1	11,1	10	32,3	<i>0,167</i>
	II	0	0,0	3	9,7	
	III	8	88,9	13	41,9	
	IV	0	0,0	5	16,1	
Preoperatif	Var	1	12,5	7	25,9	<i>0,648</i>
Antibiyotik	Yok	7	87,5	20	74,1	
Kandida Türü	Albicans	13	68,4	35	61,4	-
	Dubliniensis	0	0,0	3	5,3	
	Glabrata	1	5,3	8	14,0	
	Guilliermondi	1	5,3	0	0,0	
	Kefyr	0	0,0	3	5,3	
	Parapsilosis	7	36,8	5	8,8	
	Species	3	15,8	5	8,8	
	SPP	1	5,3	0	0,0	
	Tropicalis	2	10,5	7	12,3	

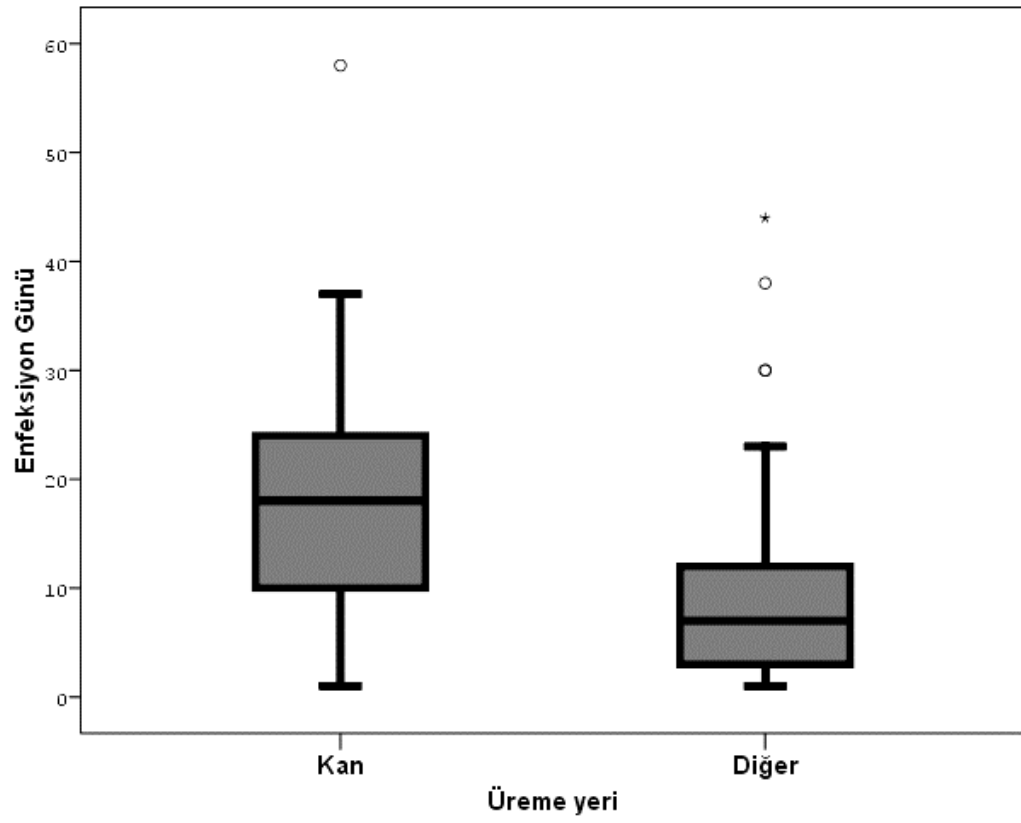
DM* : Diabetes Mellitus

ASA** : American Society of Anesthesiology risk sınıflaması

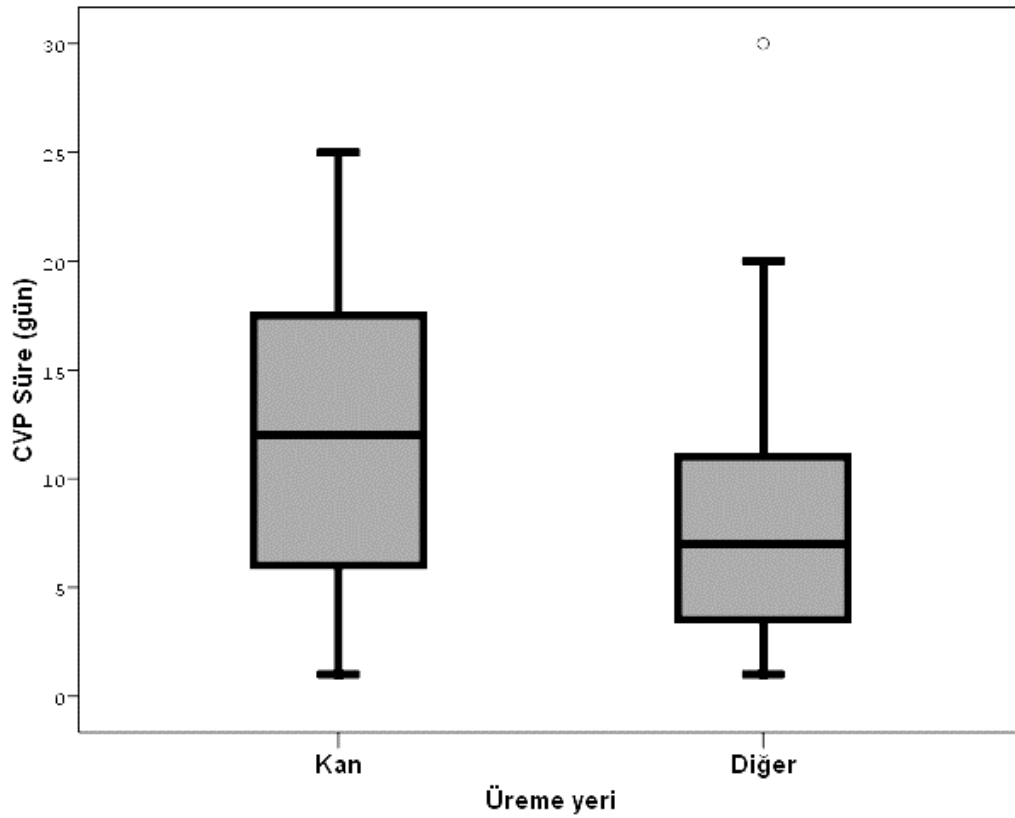
Hastaların kateter kullanım özellikleri karşılaştırıldığında İlk üreme kan kültürü olan hastaların enfeksiyon günü ve CVP süresi diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,004$ $p=0,045$) (Tablo 6) (Grafik 12) (Grafik 13).

Tablo 6

Üreme yeri						
		Kan		Diğer		
		Ort.±SD	Medyan	Ort.±SD	Medyan	p
Enfeksiyon günü		18,7±14,1	18	9,2±9,4	7	0,004
Yatış Süresi		26,8±19,4	25	19,2±16,3	17	0,135
CVP* gün		11,9±8,0	12	7,8±6,2	7	0,045
Arter gün		5,4±4,2	4	6,9±7,7	4	0,979
		n	%	n	%	
CVP* kateteri	Var	19	100	51	89,5	0,327
	Yok	0	0,0	6	10,5	
Arter kanülü	Var	7	36,8	21	36,8	1,000
	Yok	12	63,2	36	63,2	
TPN kullanımı	Var	11	57,9	31	54,4	0,790
	Yok	8	42,1	26	45,6	
İnotrop kullanımı	Var	10	52,6	28	49,1	0,791
	Yok	9	47,4	29	50,9	
Solunum desteği	İnvazif	13	68,4	38	66,7	0,888
	Noninvazif	6	31,6	19	33,3	
Hemofiltrasyon	Var	2	10,5	4	7,0	0,636
Tedavisi	Yok	17	89,5	53	93,0	
Kan Ürünü	Var	12	63,2	38	66,7	0,780
	Yok	7	36,8	19	33,3	
CVP: Santral Venöz Basınç						



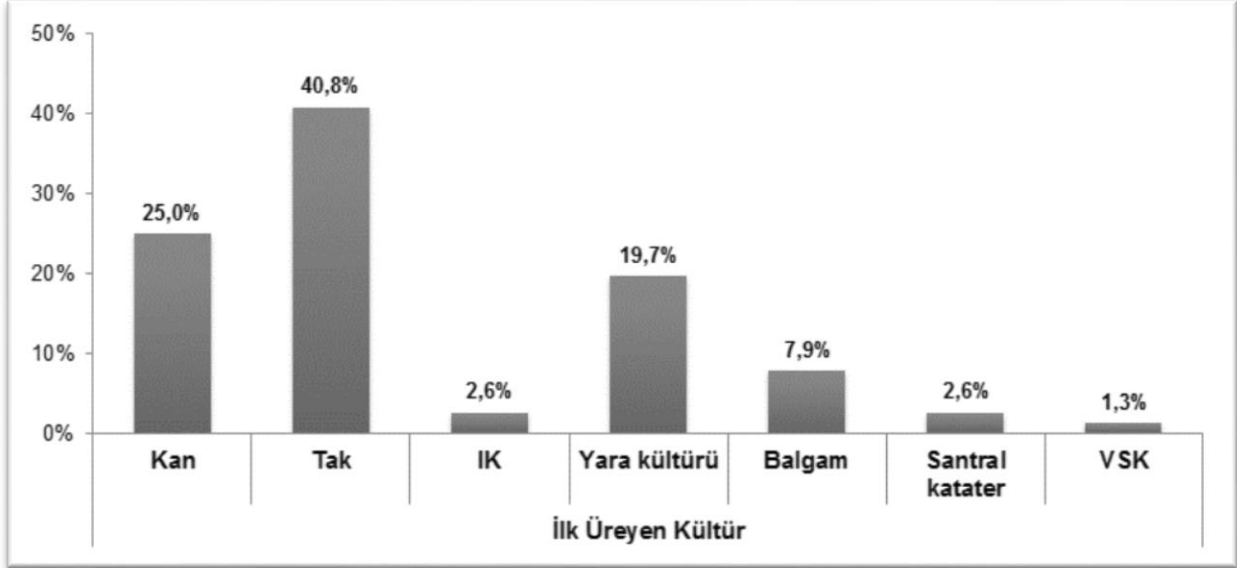
Grafik 12 üreme yeri ile enfeksiyon gözlenen gün ilişkisi



Grafik 13 üreme yeri ile CVP kateteri kullanım süresi ilişkisi

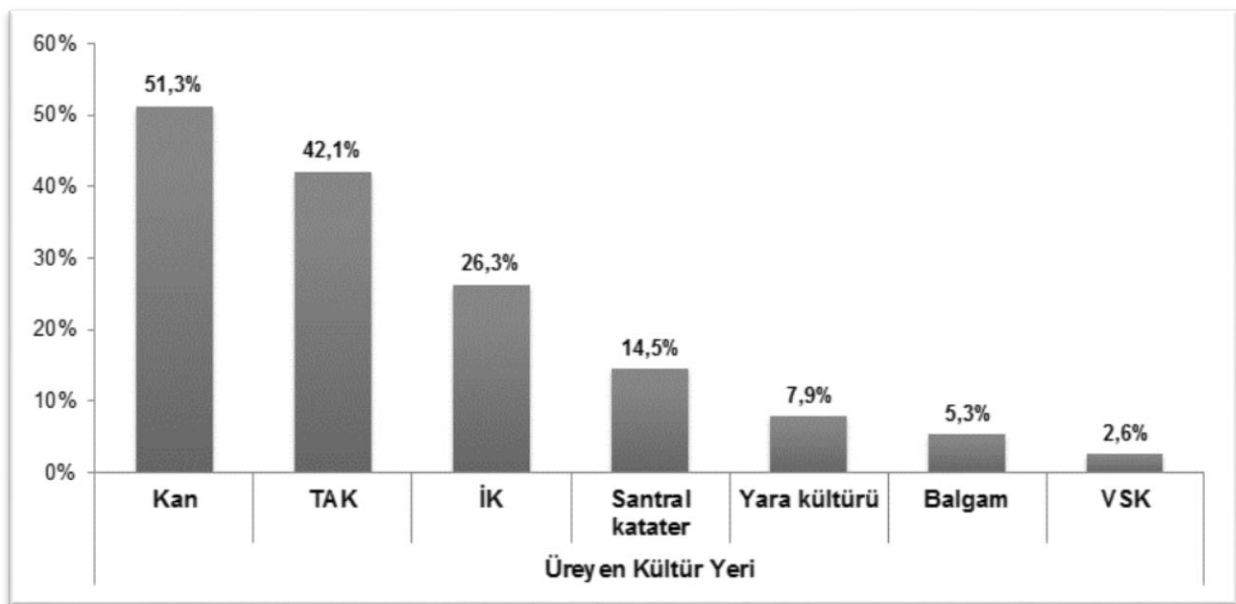
4.2 Kandida Enfeksiyonu

Hastalardan alınan kültürlerin ilk üreme yerleri incelendiğinde; en çok trakeal aspirat kültürü (TAK) 31 (% 40,8) hastada; ikinci olarak kan kültürü 19 (% 25) hastada; üçüncü yara kültürü 6 (% 7,9) hastada; dördüncü hem santral kateter kültürü hem de balgam kültüründe 2 (% 2,6) hastada ve son olarak vücut sıvısı kültürü (VSK) 1 hastada ilk kandida üreyen kültür bölgesi olmuştur (Grafik 14).



Grafik 14

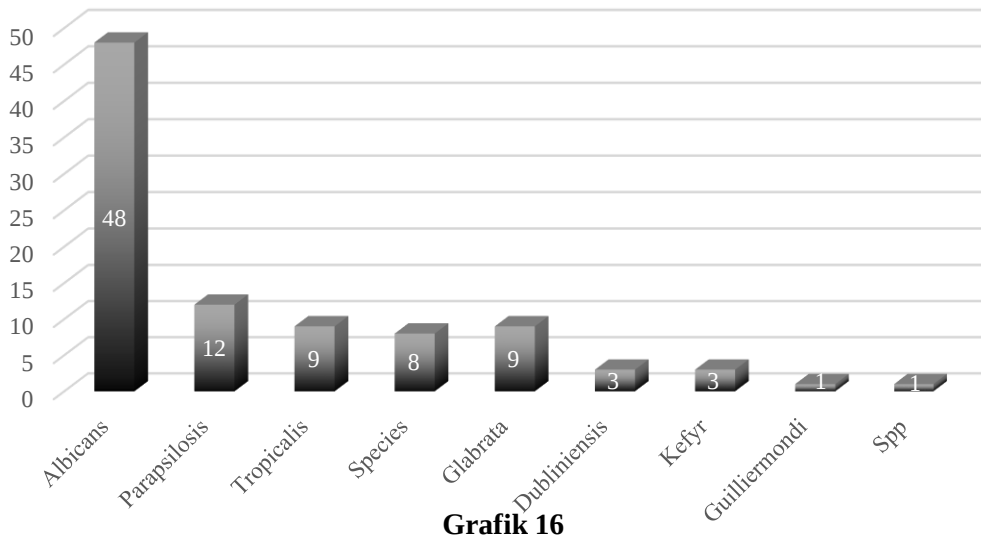
2 yıllık dönem içinde kandida üremesi olan tüm kültürler incelendiğinde; Kan kültüründe 39 (% 51,3), TAK 32 (% 42,1), idrar kültüründe 20 (% 26,3), Santral katater 11 (% 14,5), yara kültüründe 6 (% 7,9), balgam kültüründe 4 (% 5,3), VSK 2 (% 2,6) adet üreme gözlenmiştir (Grafik 15).



Grafik 15

Hastaların 28'inde (% 36,84) birden fazla bölgede kandida üremesi gözlemlendi. Hastaların 18'inde (% 23,68) 2 farklı bölgede; 7'sinde (% 9,21) üç farklı bölgede; 3'ünde (% 3,94) 4 farklı bölgede kandida üremesi gözlemlendi.

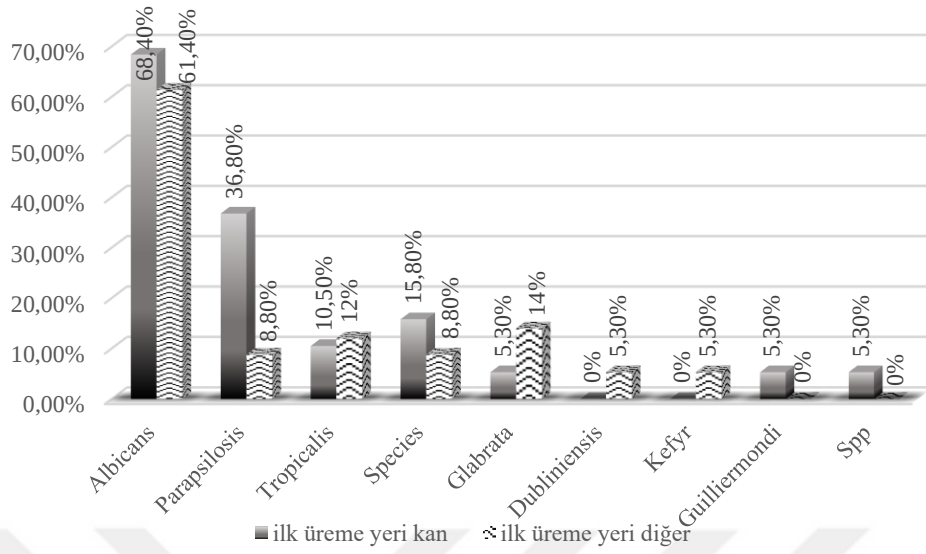
Üreyen kandida türleri incelendiğinde sıklık sırasına göre; *C. albicans* 48 (%63,2), *C. Parapsilosis* 12 (%15,8), *C. Tropicalis* 9 (%11,8), *C. Species* 8 (%10,5), *C. Glabrata* 9 (%11,8) *C. Dubliniensis* 3 (%3,9), *C. Kefyr* 3 (%3,9), *C. Guilliermondi* 1 (%1,3) *C. Spp* 1 (%1,3) idi (Grafik 16).



Grafik 16

Kandida enfeksiyonunun ilk saptandığı gün ortalama $11,6 \pm 11,5$ gün olarak belirlendi. Minimum 1. Gün maksimum 58. Gün enfeksiyon saptandı. İlk enfeksiyon saptanan günün medyan değeri 9 gün olarak bulundu.

İlk üreme yeri olarak kan kültürü ve diğer kültürlerdeki kandida türleri dağılımı grafik 17'te gösterilmiştir.



Grafik 17

Hastaların enfeksiyon özellikleri tablo 7’te özetlenmiştir.

Tablo 7

Enfeksiyon günü Ort.±SD (Min-Maks / Medyan)		11,6±11,5 (1-58 / 9)
İlk üreyen kültür n (%)	Kan	19 (25,0)
	Tak	31 (40,8)
	Balgam	2 (2,6)
	İK	15 (19,7)
	Yara kültürü	6 (7,9)
	Santral katater	2 (2,6)
	VSK	1 (1,3)
Üreyen Kültürler n (%)	Balgam	4 (5,3)
	Santral katater	11 (14,5)
	Tak	32 (42,1)
	Kan	39 (51,3)
	İK	20 (26,3)
	VSK	2 (2,6)
	Yara kültürü	6 (7,9)
Kandida türü n (%)	Albicans	48 (63,2)
	Parapsilosis	12 (15,8)
	Tropicalis	9 (11,8)
	Species	8 (10,5)
	Glabrata	9 (11,8)
	Dubliniensis	3 (3,9)
	Kefyr	3 (3,9)
	Guilliermondi	1 (1,3)
	Spp	1 (1,3)

Tablo 8

	Ort.±SD	Min-Maks / Medyan
WBC* (/mm³)	15912,6±12029,7	2390-82820 / 13075
Nötrofil (/mm³)	13297,4±9534,9	3100-54600 / 11250
CRP** (mg/L)	155,6±95,3	5,3-396,5 / 143,8
Prokalsitonin (mg/ml)	4,06±7,75	0,03-39,47 / 1,32
Kreatinin (mg/dL)	1,16±0,87	0,20-4,43 / 0,97
INR ***	1,42±0,39	0,88-2,94 / 1,31
Trombosit (/mm³)	218407,9±131771,3	7000-812000 / 210000

WBC*: Beyaz Küre Hücresi

CRP**: C-Reaktif Protein

INR***:Uluslararası düzeltme oranı

4.3 Laboratuvar Parametreleri

Hastalardan kandida üremesi olan kültürün alındığı güne ait laboratuvar tetkikleri incelendiğinde;

Beyaz küre sayısı (WBC) ortalama 15912,6±12029,7/mm³, minimum 2390/mm³, maksimum 82820/mm³, medyan 13075/mm³ olarak ölçüldü. Nötrofil ortalama 13297,4±9534,9/mm³, minimum 3100/mm³, maksimum 54600/mm³, medyan 11250/mm³ olarak ölçüldü. CRP ortalama 155,6±95,3 mg/L, minimum 5,3 mg/L, maksimum 396,5 mg/L, medyan 143,8 mg/L olarak ölçüldü. Prokalsitonin (mg/ml) ortalama 4,06±7,75 mg/L, minimum 0,03 mg/L, maksimum 39,47 mg/L, medyan 1,32 mg/L olarak ölçüldü. Kreatinin ortalama 1,16±0,87 mg/dL, minimum 0,20 mg/dL, maksimum 4,43 mg/dL, medyan 0,97 mg/dL. Uluslararası düzeltme oranı (INR) ortalama 1,42±0,39, minimum 0,88, maksimum 2,94, medyan 1,31 olarak ölçüldü. Trombosit ortalama 218407,9±131771,3/mm³, minimum 7000/mm³, maksimum 812000/mm³, medyan 210000/mm³ olarak bulundu (Tablo 8).

Üreme yeri gruplarında laboratuvar değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9

	Üreme yeri				
	Kan		Diğer		p
	Ort.±SD	Medyan	Ort.±SD	Medyan	
WBC* (/mm³)	14372,1±10447,3	11770	16426,1±12556,2	13100	0,322
Nötrofil (/mm³)	13094,7±9627,2	11600	13364,9±9589,1	11200	0,787
CRP** (mg/L)	163,1±91,7	140,2	153,1±97,1	145,28	0,585
Prokalsitonin (mg/ml)	5,71±9,26	4,66	3,56±7,25	1,16	0,165
Kreatinin (mg/dL)	1,12±0,82	1,05	1,17±0,89	0,8	0,653
INR ***	1,41±0,29	1,39	1,43±0,42	1,3	0,502
Trombosit (/mm³)	195368,4±108509,2	175000	226087,7±138673,1	216000	0,382

WBC*: Beyaz Küre Hücresi

CRP**: C-Reaktif Protein

INR***:Uluslararası düzeltme oranı

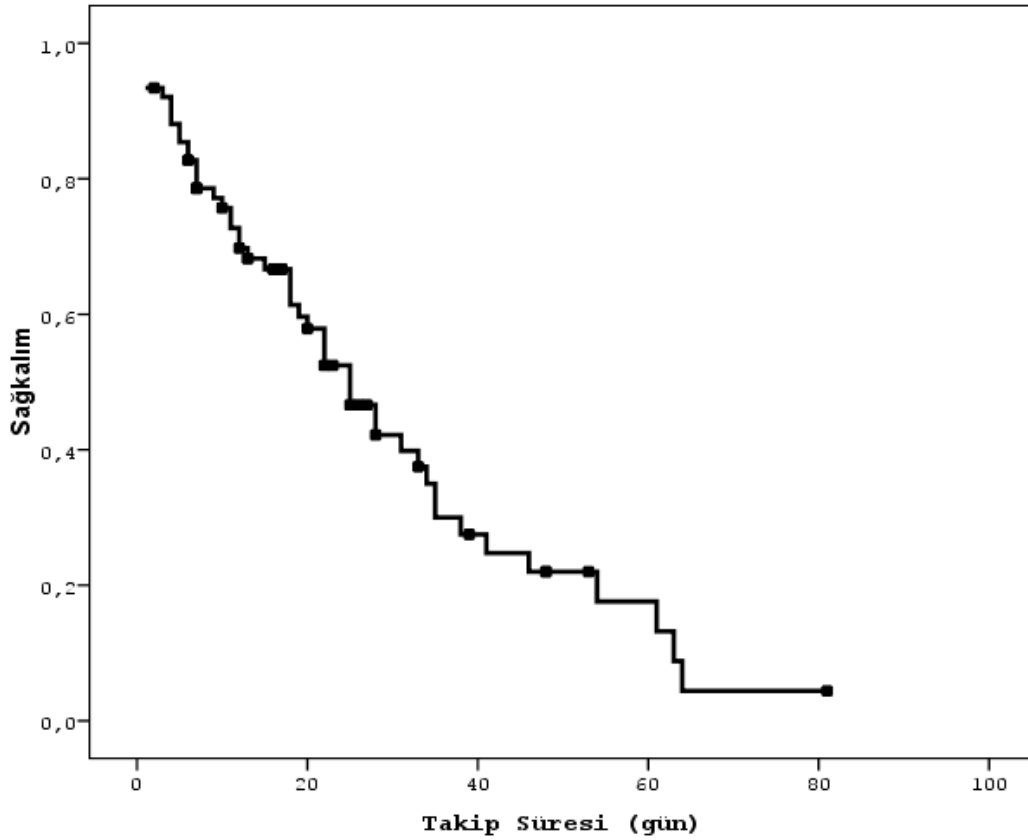
4.4 Mortalite

1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'ne 1505 yatış kabul edilmiş bu hastaların 211'i değişik sebeplerle kaybedilmiştir. Kandida enfeksiyonu gelişen hastalardan 49'u kaybedilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10

		n	%
Son Durum	Ex	49	64,5
	Yaşıyor	27	35,5
Dahiliye		5	6,6
Kadın hastalıkları		4	5,3
Genel Cerrahi		10	13,2
Nöroşirurji		6	7,9
Ortopedi		1	1,3
Üroloji		1	1,3

Hastaların medyan yaşam süresi 25 gündü (% 95 CI Min=18,6-31,4). Bir haftalık sağkalım oranı % 78,6; 1 aylık % 42,2; 2 aylık % 17,6'ydı (Grafik 18).



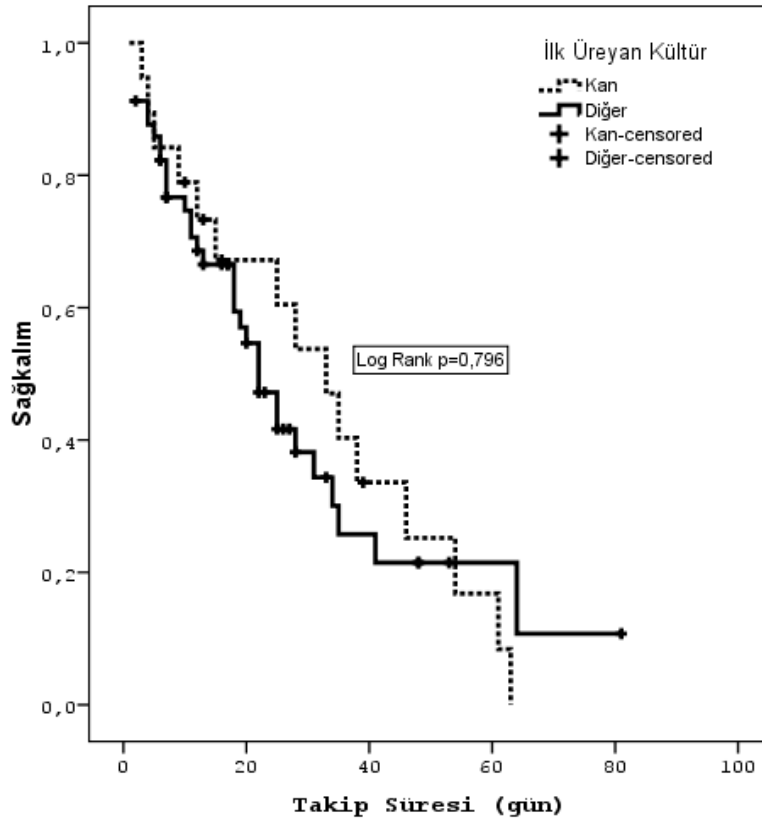
Grafik 18

YBÜ’nde kandida enfeksiyonu kaba mortalite oranı % 21,2 (49/211) olarak tespit edilip üreme yeri gruplarında exitus oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,128) (Tablo 11).

Tablo 11

Üreme yeri						
Kan			Diğer			p
		n	%	n	%	
Son durum	Ex	15	78,9	34	59,6	0,128
	Yaşıyor	4	21,1	23	40,4	
Dahiliye		1	5,3	4	7,0	
Kadın hastalıkları ve Doğum		1	5,3	3	5,3	
Genel Cerrahi		0	0,0	10	17,5	
Nöroşirurji		2	10,5	4	7,0	
Ortopedi		0	0,0	1	1,8	
Üroloji		0	0,0	1	1,8	

İlk üreme kan kültürü olan hastaların medyan yaşam süresi 33 gün (% 95 CI Min=20,9-45,1), diğer kültür üremelerinde medyan yaşam süresi 22 gündü (% 95 CI Min=16,4-27,6). İlk üreme kan kültürü olan hastaların 1 haftalık sağkalım oranı % 73,3 / 1 aylık 53,8 / 2 aylık 16,8’di. İlk üreme diğer kültürde olan hastaların 1 haftalık sağkalım oranı % 82,3 / 1 aylık % 38,2 / 2 aylık % 21,5’di. Grupların tahmini yaşam sürelerinde ve sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 19).



Grafik 19

5. TARTIŞMA

Kandida türleri hastane kaynaklı kan ile yayılan enfeksiyonlar arasında dördüncü sıradadır ve kandidemi sıklığı her geçen yıl artmaktadır (103). Kandideminin mortalitesi yaklaşık olarak % 30 ile % 60 arasındadır ve genellikle prognozu da kötüdür (104). İnvazif tıbbi girişimler, CVP'den uygulanan immünsüpresif ajanlar ve kemoteröpatikler gibi, kandidemi gelişimiyle ilişkilidir (105). Bu sebeple, erken tanı ve tedavinin, invazif tıbbi girişim uygulanan kandidemili hastaların prognozlarında olumlu sonuçlara yol açar (106). Bununla beraber kandida kaynaklı enfeksiyonlar uzun YBÜ yatış sürelerine ve artmış sağlık bakım giderlerine yol açmaktadır (107). Ancak kandidaya karşı özgül semptom olmaması, kan kültürlerinde geç üremesi ve eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon varlığında üremenin güçleşmesi gibi sebeplerden erken tanı koymak çoğu zaman zordur (108).

Leleu ve ark. (39) YBÜ'ye yatan her 1000 hastada 3 invazif kandidiyaz vakası tespit edilmiştir. Bozua ve ark. yaptığı bir çalışmada (40) YBÜ'ye yatan her 1000 hastada 9,8 invazif kandidiyaz vakası görülürken, Playford ve ark.'nın (41) YBÜ'de yaptıkları 3 yıllık araştırmada YBÜ'ye yatan her 1000 hastada ortalama 2,06 oranında kandidemi atağı saptamıştır (42). Pfaller ve ark. (43) nozokomiyal enfeksiyonların %8-10'undan kandida türlerinin sorumlu olduğunu ve YBÜ'ye yatan her 1000 hastada 0,5- 10 enfeksiyon oranının olduğunu bildirmişlerdir. NNIS programının verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal fungal enfeksiyon sıklığı her 1000 hasta başına 2.0'dan 3.8'e yükselmiş, en büyük artış cerrahi hastalarında (% 124) izlenmiştir (44). Bizim çalışmamızda taranan sürede YBÜ'ne 1505 yatış olmuş 85 hastanın kültüründe kandida üremesi (% 5) saptandı. Saptadığımız oranın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Shahin ve ark. İngiltere'de yaptığı bir çalışmada (109), kandida türleri nedeniyle enfeksiyon gelişen hastalar araştırılmıştır. Demografik olarak hastaların yaş ortalamaları c.albicans üremesi olan grupta $61 \pm 19,1$, c.albicans dışı üremesi olan grupta $62 \pm 17,2$ erkek cinsiyet oranı c.albicans üremesi olan grupta %52,3 c.albicans dışı üremesi olan grupta %56,6 olarak saptanmış. Eliakim ve ark. (124) çalışmasında ise YBÜ'de takip edilen kandidemi hastalarının yaş ortalaması $57,7 \pm 14,1$ olarak bulunmuştur. Erkek hasta oranı %33,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da taranan hastalar içerisinde kan kültüründe üreme

saptanan hasta grubunda yaş ortalaması $61,7 \pm 19,3$; diğer kültürlerinde üreme olan hastalarda yaş $59,5 \pm 23$ olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet oranı kan kültüründe üreme saptanan hasta grubunda %42,1; diğer kültürlerinde üreme olan hastalarda %40,4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda erkek oranının düşük bulunmasının sebebi hastanemizin obstetri ve jinekolojik onkoloji alanında daha fazla ve kapsamlı operasyon yapmasına bağlıyoruz. Ayrıca kan kültüründe üreme saptanan olgulardaki yaş ortalamamızın Shahin ve ark. (109) ile Eliakim ve ark. (124) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Jorda-Marcos ve ark. (110) yoğun bakım hastalarında kandidemi ile kandidemi olmayan hastaları karşılaştırmış, yoğun bakımda kalış süresi kandidemi grubunda medyan 28 (17-45) gün, kandidemi olmayan grupta medyan 18 (12-28) gün olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtmişlerdir. Dima ve ark. 1250 yataklı bir üniversite hastanesinde yapılan başka bir çalışmada sepsis, septik şok ile izlenen kandidemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, enfeksiyon öncesi yoğun bakımda geçirilen süre kandidemi grubunda medyan 6 (0-17) gün, kandidemi olmayan grupta 1 (0-10) gün olarak bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kandidemi olan grupta yatış süresi medyan 25 gün, kandidemi olmayan grupta 17 gün olarak saptanmıştır. Ancak istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0,135$). Kandidemi öncesi yoğun bakımda kalış süresi ise medyan 18 gün, kandidemi olmayan grupta enfeksiyon gelişmesi süresi ise medyan 7 gün olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,004$).

Farklı çalışmalarda kandidemi insidansı YBÜ’de % 23- 81 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (112, 113). Türkiye’de Kuzucu ve ark. YBÜ’de kandidemi oranını % 69 olarak bildirilmiştir (114). Kandidemi olguları yoğun bakımlarda diğer servislere göre 10 kat daha fazla görülmekte ve bu ünitelerde kandida türleri kan dolaşımı sistemindeki etken olarak üçüncü sıklıkta izole edilmektedir (115, 116). Çalışmamızda kültürlerinde kandida üremesi olan hastaların % 51,3 ünde kanda kandida üremesi saptanmıştır (Grafik 13). Çalışmamızda kültürlerinde kandida üremesi saptanan olgu oranının literatüre benzer şekilde ortaya çıkmış olduğunu belirtmek gerekir.

YBÜ’de invazif kandida enfeksiyonunun erken tanısı önemlidir (107). Ancak pek çok risk faktörü vardır (Tablo 2). Vasküler kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, böbrek yetmezliği, TPN uygulanması, uzun süre YBÜ’de kalma ve mukozal kolonizasyonun mevcudiyeti invazif kandidiyaz riskini 1,7’den 18’e çıkardığı saptanmıştır (118). Patolia ve

ark. (119) 1483 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada kandidemisi olan ve olmayan hastaları risk faktörleri açısından karşılaştırılmış, kandidemi riskini TPN kullanımının 3,2 kat, santral venöz kateter kullanımının 1,8 kat, antibiyotik kullanımının 3,2 kat attırdığını bildirmiştir. Eliakim ve ark. (124) çalışmasında ise YBÜ’de takip edilen kandidemi hastalarının % 95,8’inde CVP kateteri mevcuttu; % 8,3’ünde renal replasman tedavisi, % 25’inde TPN kullanımı mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilen YBÜ hastalarının üreme olan kültürün alındığı gün; % 92,1’inde CVP kateteri, % 100’ünde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, % 7,2’sinde renal replasman tedavisi, % 55,3’ünde TPN kullanımı mevcuttu. Kan kültürü üremesi mevcut olan hastalarda % 57,9 oranında kültür alındığı gün TPN kullanımı mevcut iken diğer kültürlerinde üreme olan hastaların % 54,4’ünde kültür alındığı gün TPN kullanımı mevcuttu. TPN açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ylipalosaari ve ark. (109) yoğun bakımda takip gerektiren ve gerektirmeyen kandida enfeksiyonlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada kandida enfeksiyonu gelişen postoperatif hastalarının anlamlı derece fazla yoğun bakımda takip gerektirdiğini göstermişlerdir (% 60’a karşı % 84). Aynı çalışmada yoğun bakımda takip edilen hastaların anlamlı derecede fazla CVP kateteri mevcuttu (%64’e karşı %100) (109). İngiltere’de Shahin ve ark. yaptığı çalışmada kandida türleri kaynaklı enfeksiyonların % 50,2 postoperatif hasta olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda da yoğun bakım ünitesinde takip edilen kandida enfeksiyonu vakalarının %53’ü postoperatif hastaydı. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların %92’sinde CVP kateteri mevcuttu. Ancak kanda üremesi olan hastalar ile diğer kültürlerde üremesi olan hastalar karşılaştırıldığında kandidemi olan hastaların %100’ünde CVP kateteri mevcut iken diğer kültürlerinde üreme olan grupta CVP kateteri oranı % 89,5’tu. Bu iki grup arasında CVP kateteri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p:0,327$). Ancak kateterin takılı olduğu süre göz önüne alındığında, kandidemi gelişen grupta, istatistiksel olarak anlamlı uzun süreli kateter kullanımı saptandı ($p:0,045$). Kateter kalış süresi uzadığında TPN uygulanan ve antibiyotik kullanan hastalarda önce kandida kolonizasyonu daha sonra kandida enfeksiyonu gelişimine zemin hazırladığı şeklinde yorumlanabilir.

ASA skorlamasının yandaş hastalıklar açısından bir belirteç olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, kandida enfeksiyonun yandaş hastalıklarla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (120). Ancak bizim çalışmamızda, postoperatif hasta grubunun ASA skoru yüksekliği ile kandida enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu

durumun çalışmaya dahil edilen olguların homojen olmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Vücutta bulunan invazif yabancı cisimler, enfeksiyon açısından gerekli ve yeterli patojen miktarını anlamlı oranda azaltmakta ve daha kolay enfeksiyon gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca modern teknoloji ile invazif cihazların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (121). İnvazif arter kanulasyonu da bu tekniklerden biridir. Safdar ve ark. (122) arter kanulasyonu ilişkili enfeksiyonları incelediği çalışmasında, % 13 oranında kolonizasyon, % 1,3 oranında kan dolaşımı enfeksiyonu saptamışlar. Ancak bu çalışmada herhangi bir kandida üremesi gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da herhangi bir kültüründe kandida üreyen hastaların 28'inde (% 36,8) arter kanulasyonu mevcuttu. Ancak üreme yerleri açısından kan dolaşımı enfeksiyonu için istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Arter kanulasyonu işleminin asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak yapılması ve arter bakımının düzgün bir şekilde takip edildiği için kliniğimizde arter kanulasyonunun kandidemi gelişimi ile ilişkili bir risk faktörü olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Kawano ve ark. (123) yaptığı retrospektif analizde kandidemi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların % 72'sinin mekanik ventilasyon desteği aldığı, hastaların % 60'ının hemodiyaliz tedavisi yapıldığı saptanmıştır. Eliakim-Raz ve ark. (124) yaptığı çalışmada ise iç hastalıkları, cerrahi ve yoğun bakım kliniklerinde gelişen kandidemiler risk faktörleri açısından karşılaştırılmış olup YBÜ'nde takip edilen hastaların % 91,6'sında mekanik ventilasyon desteği aldığı, % 8,3'ünde hemodiyaliz tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kandida enfeksiyonu nedeniyle takip edilen vakaların % 67,1'i mekanik ventilasyon desteği alırken, kan kültürü üremesi olan ile diğer kültürlerinde üremesi olan hastalar kıyaslandığında; kan kültürü üremesi mevcut olan hastaların % 68,4'ü invazif mekanik ventilasyon desteği alırken diğer kültürlerinde üremesi olan hastaların % 66,7'sinde invazif mekanik ventilasyon desteği mevcuttu. Hemodiyaliz açısından hastaların % 7,9'u hemofiltrasyon tedavisi aldığı saptanmıştır. Kan kültürü üremesi olan hastalarında % 10,5'inde hemodiyaliz tedavisi uygulanırken, diğer kültürlerinde üremesi olan hastaların % 7'sinde hemodiyaliz tedavisi mevcuttu. Hemodiyaliz oranlarının literatür bilgisine göre daha az olarak saptanmasının nedeninin, çalışma için taranan olguların yatış dönemine göre daha eski olan hastaların döneminde, YB ünitemizde hemodiyaliz imkanının mevcut olmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Han ve ark. (125) tarafından yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal kandidemiler açısından yapılan çalışmada, kandida türleri içinde albicans % 65 ile en sık saptanan alt tür olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda da benzer şekilde, tüm kandida üremeleri içerisinde albicans % 60 ile en sık üreyen tür olmuştur. Kandidemiler açısından değerlendirildiğinde % 68 ile gene en sık üreyen tür albicans olmuştur.

Anaisse ve ark. (127) tarafından yapılan invazif fungal enfeksiyonların Amfoterisin B ile tedavisinin renal etkilerini araştırdıkları çalışmada bazal kreatinin değerleri kandida grubunda 2,58 mg/dl (0,8-7,2) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda pozitif kültür alındığı gün hastaların kreatinin değerleri $1,16 \pm 0,87$ mg/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki kreatinin değerlerinin daha düşük saptanmasının nedeninin, Anaisse ve ark. çalışmasındaki hasta grubunun renal fonksiyonlar açısından risk grubundaki hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz..

Diabetes mellitus kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri arasında yer almaktadır. Eliakim-Raz ve ark. (124) yaptığı çalışmada YBÜ’de kandidemi nedeniyle takip edilen hastaların %33,3’ünde diabetes mellitus saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, kültürlerinde kandida üremesi saptanan hastaların % 34,2’sinde diabetes mellitus olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Kan kültüründe üreme olan hastaların ise % 47,4’ünde diabetes mellitus saptandı. Diğer kültürlerinde üreme olan hastaların ise % 29,8’inde diabetes mellitus tanısı mevcuttu (Tablo5). Kan kültürü üremesi olan hastalar ile diğer kültürlerinde üremeleri olan hastalar diabetes mellitus açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Son yıllarda bazı yazarlar sistemik kandidiazis olgularında, prokalsitonin rolü üzerine çalışmalar yapmışlar, özellikle Fu Y ve ark. (125) kandideminin tanısında prokalsitonin kullanımına ait önerilerde bulunmuşlardır. F. Miglietta ve ark. (126) yaptığı çalışmada ise retrospektif olarak bakteriyel sepsis, SIRS ve sistemik kandidiazis olgularında prokalsitonin, CRP ve trombosit değerleri incelenmiştir. Bakteriyel sepsis ile karşılaştırıldığında prokalsitonin sensitivitesi % 84.3, spesifitesi % 81, pozitif prediktif değer % 90.8, negatif prediktif değer % 71 CRP Sensitivitesi % 77.2, spesifitesi % 63.6, pozitif prediktif değer % 84.6, negatif prediktif değer % 51.9 olarak saptanmıştır. Sistemik kandidiazis olgularında yapılan tetkiklerde trombosit sayısının medyan değeri 210000 olarak saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda kıyasladığımız iki grup arasında, prokalsitonin ve CRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların trombosit sayılarının medyan değeri 215000 olarak saptanmıştır. İki grup arasında trombosit sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Eliakim-Raz ve ark. (124) yaptığı çalışmada kandidemiler risk faktörleri açısından karşılaştırılmış olup beyaz kan hücreleri (WBC) 106 hastada ortalama 14.100 olarak bulunmuş ve 30 günlük takip ile değerlendirildiğinde 30 günün sonunda hayatta olan hastalar ile hayatını kaybeden hastalar arasında WBC sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda WBC sayısı 15912 olarak saptanmış olup kan kültüründe kandida üreyen hastalar ile diğer kültürlerinde kandida üreyen hastalar arasında WBC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Anaisse ve ark. (127) tarafından yapılan invazif fungal enfeksiyonların tedavisinde nötrofil sayısının önemli olduğunu saptamışlardır. Antifungal tedavi ile nötrofil değerlerinin azaldığını belirlemişlerdir. Anaisse ve ark. (127) tedavi öncesi nötrofil değerleri kandida grubunda 9.000 (0–38.800) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da üreme olan kültürün alındığı gün nötrofil sayılarında yükseklik gözlemledik. Bizim çalışmamızda pozitif kültür alındığı gün hastaların nötrofil sayıları $13297,4 \pm 9534,9$ olarak bulunmuştur. Nötrofil değerleri açısından bulguların benzer olduğunu düşünmekteyiz.

Burghi ve ark. (128) retrospektif olarak 86 ciddi sepsis ve ciddi pankreatit hastasında bağımsız kandida enfeksiyonu risklerini analiz etmişlerdir. Bu grupta bağımsız risk faktörlerinden TPN kullanımının ve en az 4 ünite kırmızı kan hücresi transfüzyonunun, anlamlı oranda kandida kolonizasyon riskini arttırdığı gözlenmiştir. Yedi hastada ise (% 8) invazif kandida enfeksiyonu gözlenmiştir. Bu grupta da bağımsız risk faktörlerinin; en az iki bölgede kolonizasyon olması ve en az 4 ünite kırmızı kan hücresi transfüzyonu yapılmasının, anlamlı oranda riski arttırdığını belirlemişlerdir. Kan transfüzyonunun, enfeksiyon riskini arttırdığına dair bulgular olmasına rağmen mortalite açısından kontrol grubuyla arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p:0,3$). Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreme olan hastaların % 63,2’ünde kan ürünü kullanımı mevcuttu. Diğer kültürlerinde kandida üremesi olan hastaların % 66.7’sinde kan ürünü kullanımı mevcuttu. Mortalite açısından bizim çalışma gruplarımız arasında da diğer çalışmacı gruplarına benzer şekilde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. Yoğun bakım ünitemizde yatarak tedavi gören hastalardan alınan kültür örneklerinde, literatürle uyumlu olarak, %5 oranında kandida üremesi saptanmıştır.
2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş ortalaması yine literatürle uyumlu olarak $60\pm22,1$ olarak saptanmıştır. Cinsiyet olarak incelendiğinde literatüre göre erkek cinsiyet daha düşük oranda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise erkek olgu oranının düşük bulunmasının sebebinin; hastanemizin obstetri ve jinekolojik onkoloji alanında tanınmış olması a ve daha fazla sayıda operasyon yapılmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.
3. Yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, kandidemi gelişmesi riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
4. CVP kullanım süresi kandidemi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı uzun saptanmıştır.
5. Herhangi bir kültüründe kandida üremesi saptanan hastalarda TPN kullanımının kandidemi riskini arttırmadığı saptanmıştır.
6. Üreyen kandida türleri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak en sık *C.albicans* saptanmıştır.
7. Herhangi bir kültüründe kandida üremesi saptanan hastalarda diabetes mellitus varlığının kandidemi riskini arttırmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41:645–53.
2. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, Suppl. 1, i31–i34
3. G. Ortíz Ruiz et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Med Intensiva*. 2016;40(3):139-144
4. Hirano R, Sakamoto Y, Kudo K, Ohnishi M (2015) Retrospective analysis of mortality and *Candida* isolates of 75 patients with candidemia: a single hospital experience. *Infection and Drug Resistance* 2015;8 199–205
5. Grillot R. Epidemiological survey of candidemia in Europe. *ECMM / CEMM Mycology Newsletter* 2003;1-6.
6. Odds FC. Saboroud's Agar. *J Med Vet Mycol* 1991;29 (6):355-359
7. Bilgehan H. Candidaların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı. Tümbay E, editör. *Candida ve infeksiyonları'da*. İzmir: Türk mikrobiyoloji yayınları No:6. Bilgehan Basımevi 1986;1-9
8. Barrett-Bee K, Hayes Y, Wilson RG, Ryley, JF. A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts, *J Gen Microbiol* 1985;131(5) :1217-1221
9. Ghannoum MA. Extracellular phospholipases as universal virulence factor in pathogenic fungi. *J Med Vet Mycol*-1998;39 (2):55-59.

10. Banno Y, Yamada T, Nozawa Y. Secreted phospholipases of the dimorphic fungus. *Candida albicans*. Separation of three enzymes and some biological properties. *Sabouraudia. J Med Vet Mycol* 1985;23 (1): 47-54.
11. Plass ED, Hasseltine HC, Borts IH. *Monilia vulvovaginitis*. *Am J Obstetr Gynacol* 1931;21:320.
12. Yalcin AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. *J Chemother.* 1997;9:411-14.
13. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, Zencir M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: A 2 year survey. *Intensive Care Med.* 2003;29:1482-88.
14. Arman D. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları: Etyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Dergisi.* 2000;2(46):1-5.
15. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon Regidor MA, Ibanez-Lucia P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
16. Tabak F. Yoğun bakım enfeksiyonları: tanımlar ve epidemiyoloji. Koksall İ, Cakar N, Arman D (editörler). *Yoğun Bakım Enfeksiyonları* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005;45-51.
17. Centers for Diseases Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992;41:783-7.

18. Ulusoy S, Arman D, Uzun O. İnvaziv fungal enfeksiyonların değişen epidemiyolojisi. Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006:21-26.
19. Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla-Salas J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: result of the EPCAN observtional study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28:233-242.
20. Arman D. Yoğun bakım unitesinde gelişen fungal infesiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun O (editorler). Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006:141-146.
21. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. Int J antimicrob Agents 2008;32;87-9.
22. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent J-L. Potential risk factors for infection with Candida spp. in critically ill patients. Clin Microbiol Infect 2004;10:550-555.
23. Mean M, Mrchetti O, Calndra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. Critical Care 2008;12:204-213.
24. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am.2006;20:485-506.
25. Wenzel RP. Nosocomial candidiasis: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995;20:1531-1534.
26. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olechea P, Cerda E, Bermejo B; Grupo de Estudio de Infection Fungica. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1562 patients. Med Clin (Barc) 2003;121:161-166.

27. Akalın H. Nozokomiyal fungal infeksiyonlar. Willke TA, Soyletir G, Doğanay M (editorler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008: 616-624.
28. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study Leroy et al. Annals of Intensive Care 2011;1:50 <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/50> (Erişim Tarihi: 07/08/2015)
29. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3:685-702
30. Martin GS.et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554
31. Sezer BE,Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen İnfeksiyonlar.Ulusoy S,Arman D,Uzun Ö(editörler). Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar 2.Baskı.Bilimsel Tıp Yayınevi,2012:161-177
32. Guillaume L, Fabien L, Didier T, Christian L, Erika P, Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Ann Inten Care 2011, 1:50
33. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA, EPCAN Study Group: A bedside scoring system (Candida score) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006;34:730-737
34. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9(4): 499-511
35. Fidel PL Jr. Candida-host interactions in HIV disease: relationships in oropharyngeal candidiasis.Adv Dent Res 2006; 19(1):80-4

36. Fahmi H, Immaculata X, Xiabo W, Neena J, Bettina F. Biofilm formation in clinical Candida isolates and its association with virulence. *Microb Infect* 2009; 11(8-9): 753–761
37. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study Leroy et al. *Annals of Intensive Care* 2011;1:50
38. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG: Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
39. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002;17:168-175.
40. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care units patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-186.
41. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J antimicrob Agents* 2008;32:87-9.
42. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans Candida spp. *Crit Care Med* 2008;36: 2034-2039.
43. Pfaller MA, Diekema DJ. International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole susceptibility of blood stream isolates of Candida. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1):11-23.

44. Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System: secular trends in epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
45. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008;36: 2034-2039.
46. David L H, Dionissios N, Elias JA, Jay F, William JS, Ali O, Kieren M, Pfaller M, Chi-Hsing C, Karen M. Webster Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695–703
47. Mario Cruciani & Giovanni Serpelloni Management of *Candida* infections in the adult intensive care unit. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9(2):175-191
48. Colombo Arnaldo L, Ligia R, Leila P, Anna B, Patricia R, Thelma A, Robert R, Prospective Observational Study of Candidemia in Sao Paulo, Brazil: Incidence Rate, Epidemiology, and Predictors of Mortality. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2007; 28:570-576
49. Tintelnot K, Gerhard H, Michael S, Frank B, Maren S, Tatjana F, Dieter N. Evaluation of Phenotypic Markers for Selection and Identification of *Candida dubliniensis* *J Clin Microbiol.* 2000; 38(4): 1599–1608
50. Emilia C, Javier P, Elena E. Prospective Multicenter Study of the Epidemiology, Molecular Identification, and Antifungal Susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:125590-5596

51. Weems J John Jr. *Candida parapsilosis*: Epidemiology, Pathogenicity, Clinical Manifestations, and Antimicrobial Susceptibility. *Clin Infect Dis* 1992;14(3):756-766.
52. Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, 2. Cilt 2012; 2416-2417
53. Pfaller M. A et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2006 Oct;44(10):3551-6.
54. Pfaller M. A, Diekema D. J. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin. Microb Rev* 2007;20:1133-163
55. Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agent* 2008;32(2):83-85
56. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: Emergency species reservoirs and modes of transmission. *Clin Inf Dis* 1996;2:89-94.
57. Bergman OJ. Oral infections and fever in immunocompromised patients with haematologic malignancies *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8(3):207-213.
58. Brown AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984;76(3):421-428.
59. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, Group CS. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008;34:292-299.

60. Yucesoy M. Hastane infeksiyonları ve funguslar. Yuce A, Cakır N. Hastane İnfeksiyonları 2. Baskı İzmir: İzmir Guven Kitabevi 2009;228-237.
61. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicholas Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639-44.
62. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis. 1995;15:26-1530.
63. Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NE- MIS): Variation in rates of *Candida* blood stream infection in seven surgical ICUs and six neonatal ICUs. Clin Infect Dis 1999;29:253-8.
64. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in *albicans* and non-*albicans* candidemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. Int J Antimicrobiol Agent 2009;33:554e1-554e7.
65. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. The National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis 2002;35:627-630.
66. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005;43:1829-1835.

67. Di Nubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from randomized clinical trial. *J Crit Care* 2007;22;237-244.
68. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol* 1986;85:803-808.
69. Yalcın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun O (editorler). *Fungal Enfeksiyonlar* Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006: 117-130.
70. Kayabaş U. Yoğun bakım unitelerinde fungal, viral, paraziter enfeksiyonlar ve yaklaşım. *Türkiye Klinikleri* 2006;2:50-56.
71. el-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, la Bellacasa de JP, González J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 583–590.
72. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1526–1531.
73. Rello J, Esandi ME, Díaz E, Mariscal D, Gallego M, Vallès J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest*. 1998; 114: 146–149.
74. Esen Ş. Yoğun bakımda fungal enfeksiyonlar. Arman D, Odabaşı Z (editörler). *Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009; 125-135.

75. Krause R, Halwachs B, Thallinger GG, Klymiuk I, Gorkiewicz G, Hoenigl M, et al. (2016) Characterisation of Candida within the Mycobiome/Microbiome of the Lower Respiratory Tract of ICU Patients.
76. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jordai R, Carasco N et al; The EPCAN Study Group. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003;29:1069-1076 (124-12)
77. Harris D, Castro J, Sheppard DC, Crmelli Y, smore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999;29:926-928.
78. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis* 2001;32: 1602-1607.
79. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Op Infect Dis* 2003;16:533-537.
80. Cruciani M, Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 2005;31:1479-1487
81. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Hospital acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-2645.
82. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist, Edlund C. Invasive candidiasis in long term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis* 2008;40:145-153.

83. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis*. 1998;27:781-788.
84. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP, Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1598-1608.
85. Lipsett PA. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis* 2004;39:S193-S199.
86. Calandra T, Marchetti O. Antifungal prophylaxis for intensive care unit patients: let's fine tune it. *Intensive Care Med* 2002;28:1698-1700.
87. Calandra T, Marchetti O. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. *Clin Infect Dis* 2004;39:S185-S192.
88. Eggiman P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intrabdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072.
89. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidial infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-548.
90. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high risk, critically ill patients: a randomized, double blind, placebo controlled trial in patients treated by elective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-1717.
91. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:772-785.

92. Pittet D, Monad M, Suter PM, Frenk E, Auckenthler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-758.
93. Yalçın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Fungal Enfeksiyonlar* Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006: 117-130.
94. Edwards JE. Candida Species. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005;2938-2957.
95. Ener B: Mantar infeksiyonlarında klinikten laboratuara: *Ankem Dergisi*.1998;12;248-252.
96. Azap ÖK, Arslan H. Tanı yöntemleri. Arman D (editör). *Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;19-26
97. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodríguez JM, Nolla M, León MA, Mèndez R, Soria G, Díaz RM, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses* 2001;44:47-53.
98. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for dignosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:465-484.
99. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34.
100. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.

- 101.Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2003;10:882-885.
- 102.Hsueh PR, Graybill JR, Playford EG, Watcharananan SP, Oh MD, Ja'lam K, et al. Consensus statement on the management of invasive candidiasis in intensive care units in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agent* 2009;34(3):205-9
- 103.Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309–317.
- 104.Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegraki A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1199–1208.
- 105.Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95–105.
- 106.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):3640–3645.
- 107.Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:323–30.
- 108.Akalın H. Fungal İnfeksiyonlar. Yalçın AN, Erbay RH. Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyonlar Nobel Tıp Kitapevleri,2009:147-153

109. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon MA, Leon C;EPCAN Study Group. Risk factors for candidemia in critically ill patients:a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007 Jul;50(4):302-310.
110. Guillaumet CV, Vazquez R, Micek ST, Ursu O, Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):715-720.
111. Dima AS, Elias Anaissie, Ömrüm U, Issam R, Helio P, Shahe V: The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different Candida Species. *Clinical Infectious Disease* 24: 1997: 1122-8.
112. Mark J. DiNubile MD, Robert J. Lupinacci MS, Kim M. Strohmaier BS Carole A. Sable MDc, Nicholas A. Kartsonis MD. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: Observations from a randomized clinical trial *Journal of Critical Care* 2007; 22, 237– 244.
113. Çiğdem Kuzucu, Gülay Yetkin, Ahmet Çalışkan Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen kandida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2007;29(2):115-119.
114. Luis Ostrosky-Zeichner, MD, FACP; Peter G. Pappas, MD, FACP Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 3.
115. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al: Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of Candida parapsilosis bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4468–4472.
116. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-163

117. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, Patolia S, Gulati N, Narendra D, Vadde R, Pokharel S, Schmidt FM, Enriquez D, Quist J. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization- A retrospective study. BJMP 2013;6(2):a618
118. Ylipalosaari et al. Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment Critical Care 2012, 16:R62
119. Kawano Y et al. Prognostic factors for candidaemia in intensive care unit patients: a retrospective analysis. Singapore Med J 2016, 1–14
120. Chow JK et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non-albicans Candida Species Versus Candida albicans in the Intensive Care Unit. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1206–13
121. Kojic EM, Darouiche RO. Candida Infections of Medical Devices. Clinical Microbiology Reviews, Apr. 2004, p. 255–267
122. Safdar N et al. Arterial catheter-related bloodstream infection: incidence, pathogenesis, risk factors and prevention. Journal of Hospital Infection xxx (2013) 1-7
123. Noa Eliakim-Raz, Roi Babaoff, Dafna Yahav, Shirly Yanai, Hila Shaked, Jihad Bishara. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards a retrospective study. International Journal of Infectious Diseases 52 (2016) 49–54
124. Seon-Sook Han, Jae-Joon Yim, Chul-Gyu Yoo, Young Whan Kim, Sung Koo Han, Young-Soo Shim, Sang-Min Lee. Clinical Characteristics and Risk Factors for Nosocomial Candidemia in Medical Intensive Care Units: Experience in a Single Hospital in Korea for 6.6 Years. J Korean Med Sci 2010; 25: 671-6
125. Fu Y., Chen J., Cai B., et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia. J. Infect. 64, 438-440, 2012.

- 126.F. Miglietta, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Le Infezioni in Medicina*, n. 3, 230-237, 2015
- 127.Anaissie et al. Treatment of Invasive Fungal Infections in Renally Impaired Patients with Amphotericin B Colloidal Dispersion. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Mar. 1998, p. 606–611
128. Burghi et al. Blood transfusions: an independent risk factor for the development of Candida infections in critically ill surgical patients. *Crit Care*. 2011; 15(Suppl 1): P237.

