



Tıp Fakültesi

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

**KANDİDEMİ SAPTANAN HASTALARDA MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. AHMET ALACÜCÜK
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2023



Tıp Fakültesi

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

**KANDİDEMİ SAPTANAN HASTALARDA MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. AHMET ALACÜCÜK
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. ZEKAVER ODABAŞI

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca aklıma takılan her türlü bilimsel soruya sabırla cevap veren, bilgiyi sadece öğrenmeyi ve uygulamayı değil, aynı zamanda başkalarına öğretmeyi ve hastalara empati yapmayı öğretene, ne yazarsam yazayım kendisini layıkıyla anlatamayacağım, akademik hayatımda bir dönüm noktası olan değerli hocam Prof. Dr. Zekaver Odabaşı'na,

Sahip olduğu bilgiyi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, akademik düşünmeyi öğreten Prof. Dr. Volkan Korten'e ve Prof. Dr. Lutfiye Mülazımoğlu Durmuşoğlu'na, uzmanlık eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Uluhan Sili'ye, Prof. Dr. Elif Tigen'e, Doç. Dr. Dilek Yağcı Çağlayık'a, Doç. Dr. Buket Ertürk Şengel'e, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Bilgin'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, enfeksiyon hastalıkları servisinde ve polikliniğinde uyum içinde çalıştığım hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize, istatistik analizindeki çabasından ve sabrından ötürü ilkokul arkadaşım Tayfun Gözler'e sonsuz teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve hakkını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Neriman Alacüçük'e, düz lise zamanlarında sıfırdan başlayarak tıp fakültesini kazanmamda büyük emekleri olan İlkay ve Necmi hocalarıma, tıp fakültesine başladığım zamandan beri her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim Ayşe'ye, asistanlık hayatım boyunca kendisine yeterince zaman ayıramadığım oğlum Mehmet Selim'e varlıkları için minnettarım.

Eylül 2023

Ahmet Alacüçük

ÖZET

Giriş ve Amaç:

İnvaziv kandidiyazis (İK) *Candida* türlerinin neden olduğu sağlık hizmeti ile ilişkili önemli bir fungal enfeksiyon olup özellikle bağışıklığı baskılanmış ve kritik hastalarda yüksek mortalite oranına sahiptir. Mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması ve belirlenmesi, kandidemi tanı ve tedavisinde rehberlere uyumun artırılması mortalitenin azalmasını sağlayabilir. Bu nedenle çalışmamızda kandidemi hastalarında mortalite ile ilişkili olabilecek risk faktörleri ve güncel İK tedavi rehberlerine uyumun kantitatif bir göstergesi olan Equal Candida skoru ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda 01 Ocak 2015- 30 Temmuz 2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde servis ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kandidemi tanısı ile takip edilen 311 hastaya ait bilgiler retrospektif olarak hastane kayıt sistemi ve laboratuvar bilgi sistemi kullanılarak tarandı. Hastaların epidemiyolojik özellikleri, *Candida* tür dağılımları, tanı, tedavi ve izlemde kullanılan klinik parametreler ile 30 günlük mortalite oranları incelendi.

Bulgular:

Çalışma döneminde kandidemi tespit edilen 311 hastanın tek değişkenli analizinde servis yatışı ($p<0.001$), septik şok ($p<0.001$), ampirik ekinokandin kullanımı ($p=0.001$), ampirik flukonazol kullanımı ($p<0.001$), eş zamanlı bakteriyemi ($p<0.001$), düzenli kültür alımı ($p<0.001$), kültür negatifliği olması durumunda tedavinin 14 güne tamamlanması ($p<0.001$), antifungal duyarlılık çalışılması ($p=0.003$) değişkenleri ile mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir.

Servis yatışı, ampirik flukonazol kullanımı, düzenli kültür alımı, antifungal duyarlılık çalışılması ve kültür negatifliği olması durumunda tedavinin 14 güne tamamlandığı hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış olup ampirik

ekinokandin kullanımı, septik şok varlığı, eş zamanlı bakteriyemi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Hastaların Equal Candida skoru ($p<0.001$), hastanede kalış süresi ($p=0.047$) ve toplam antifungal kullanım süresi ($p<0.001$) ile mortalite açısından anlamlı ilişki olduğu görülmüştür; Equal Candida skoru ve toplam antifungal tedavi süresi yüksek olanlarda mortalite daha düşük; hastanede kalma süresi daha uzun olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur.

Çok değişkenli lojistik regresyon modeli sonucuna göre Equal Candida skoru $\leq 13,50$ olanlarda mortalite riskinin arttığı (OR:4.79 %95 CI: 2.14-10.69; $p<0.001$), kültür negatifliği sonrası tedavinin 14 güne tamamlanmasının mortalite riskini azalttığı belirlenmiştir (OR:0.09, %95 CI:0.49-0,19; $p<0.001$).

Sonuç

Rehberlere uyumun kantitatif bir ölçümü olarak tasarlanan Equal Candida skoru çalışmamızda olduğu gibi mortalitenin tahmin edilmesinde önemlidir. Çalışmamızda çok değişkenli analizde Equal Candida skorunda artış, kan kültür negatifliği sağlanması sonrasında tedavinin 14 güne tamamlanması ve antifungal tedavi süresindeki artış mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Kandidemi yönetimi açısından kılavuzlarda belirlenen tanı, tedavi ve izlem önerilerinin hastalarda uygulanmasının mortalitenin azalmasına katkı sağlayacağı aşıkardır.

Anahtar sözcükler: Kandidemi, Equal Candida skoru, mortalite

ABSTRACT

Background:

Invasive candidiasis (IC) is an important healthcare-associated fungal infection caused by *Candida* species and has a high mortality rate, especially in immunocompromised and critically ill patients. Investigating and identifying risk factors associated with mortality and increasing compliance with guidelines in the diagnosis and treatment of candidemia can reduce mortality. Therefore, in our study, risk factors that may be associated with mortality in candidemia patients and the relationship between Equal *Candida* score, which is a quantitative indicator of compliance with current IC treatment guidelines, and mortality were investigated.

Materials and Methods:

In our study, the information of 311 patients who were followed up with a diagnosis of candidemia in the wards and intensive care units (ICU) of Marmara University Pendik Training and Research Hospital between January 1, 2015 and July 30, 2023 were retrospectively scanned using the hospital registry system and laboratory information system.

Epidemiological characteristics of the patients, *Candida* species distributions, clinical parameters used in diagnosis, treatment and follow-up, and 30-day mortality rates were examined.

Results

In the univariate analysis of 311 patients with candidemia detected during the study period, hospitalization ($p<0.001$), septic shock ($p<0.001$), empirical echinocandin use ($p=0.001$), empirical fluconazole use ($p<0.001$), and concurrent bacteremia ($p<0.001$). 0.001), regular culture taking ($p<0.001$), completion of treatment for 14 days in case of negative culture ($p<0.001$), antifungal sensitivity study ($p=0.003$) showed a statistically significant relationship with the variables in terms of mortality.

The mortality rate was found to be significantly lower in patients with hospitalization, empirical

fluconazole use, regular culture collection and culture negativity, and treatment was completed within 14 days. The mortality rate was found to be significantly higher in patients with empirical echinocandin use, presence of septic shock and concurrent bacteremia.

It was observed that there was a significant relationship between the patients' Equal Candida Score ($p<0.001$), hospital stay ($p=0.047$) and total antifungal use time ($p<0.001$) in terms of mortality; Mortality was found to be lower in those with a higher Equal Candida score and higher total antifungal treatment duration ; Mortality was found to be higher in patients with longer hospital stays.

According to the results of the multivariate logistic regression model, it was determined that the risk of mortality increased in those with an Equal Candida score ≤ 13.50 (OR: 4.79, %95 CI: 2.14-10.69; $p<0.001$), and completing the treatment for 14 days after culture negativity reduced the risk of mortality (OR: 0.09, %95 CI: 0.49 0.19; $p<0.001$).

Conclusion

The Equal Candida score, designed as a quantitative measurement of compliance with the guidelines, is important in predicting mortality, as in our study. In our study, in multivariate analysis, an increase in the Equal Candida score, completion of treatment to 14 days after blood culture negativity, and an increase in the duration of antifungal treatment were found to be associated with a decrease in mortality. It is obvious that the implementation of the diagnosis, treatment and follow-up recommendations specified in the guidelines in terms of candidemia management will contribute to the reduction of mortality in patients.

Keywords: Candidemia, Equal Candida score, mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kandida türleri.....	3
2.2 Patogenez.....	3
2.3 Virülans faktörleri.....	4
2.3.1 Adezyon	5
2.3.2 Hidrolitik enzimler.....	5
2.3.3 Biyofilm oluşumu	6
2.3.4 Dimorfizm ve fenotipik değişim.....	7
2.4.1 Kandidemi.....	8
2.4.2 Akut dissemine kandidiyazis (ADK).....	9
2.4.3 Kronik dissemine kandidiyazis (KDK).....	9
2.5 İnvazif Kandidiyazis Risk Faktörleri.....	10
2.5.1 Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ)	10
2.5.2 Düzeltilmiş Kandida Kolonizasyon indeksi (DKKİ).....	11
2.5.3 Leon Skoru.....	11
2.6 Tanımlama testleri	11
2.6.1 Direkt mikroskopik inceleme.....	12
2.6.2 Kültür	12
2.6.2.1 Germ tüp testi	13
2.6.2.2 Mısır unu tween agar.....	13
2.6.2.3 Kromojenik agar.....	13
2.6.3 Kültür dışındaki tanısal testler	13
2.6.3.1 Mannan antijeni ve anti-mannan antikoru.....	14

2.6.3.2 Beta-D gluklan (BDG)	15
2.6.3.3 Polimerize zincir reaksiyonu (PZR).....	15
2.6.3.4 T2 Candida MR.....	16
2.7 Antifungal duyarlılık testleri	16
2.7.1 Broth mikrodilüsyon	16
2.7.2 Disk difüzyon metodu.....	17
2.7.3 Ticari MİC metodları	17
2.7.3.1 E-test.....	17
2.7.3.2 Sensititre Yeastone Panel.....	19
2.7.3.3 Vitek 2 Maya duyarlılık testi.....	19
2.8 Antifungal İlaçlar.....	20
2.8.1 Azoller.....	21
2.8.2 Polyenler	22
2.8.3 Ekinokandinler	22
2.8.4 Nükleik asit sentezi inhibitörleri	22
2.9 Kandidemi tedavisi	23
2.10 Tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve EQUAL Candida skoru.....	26
3. MATERYAL ve METOT	28
3.1 Hasta seçimi ve Veri toplama	28
3.2 Dahil edilme ve Dışlanma kriterleri	29
3.3 Mikroorganizmanın tanımlanması ve Antifungal duyarlılığı	29
3.4 Tanımlar.....	29
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKÇA	54

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Kandida skorlaması.....	11
Tablo-2: Kültür Dışı Tanısal Testlerin Potansiyel Avantajları ve Dezavantajları.....	14
Tablo-3: Kandidemide birinci basamak tedavi önerileri (ECİL-6)	24
Tablo 4: Tüm hastalarda bakılan klinik değişkenlerin 30. günde mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması (n=311).....	31
Tablo 5: Hastalara ait önemli klinik verilerin median değerleri.....	34
Tablo 6: Tablo-5’te belirtilen klinik parametrelerin 30. Gün mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması	35
Tablo 7: Septik şoku olan hastalarda tedavi öncesi CRP ve prokalsitonin değerlerinin önemi	36
Tablo 8: Bakteriyemi eşlik eden vakalarda tedavi öncesi CRP ve prokalsitonin değerlerinin önemi	36
Tablo 9: ECS Değerlerinin Mortaliteyi Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi	40
Tablo 10: Equal Candida Skoru için optimal AUC sınır değerleri	40
Tablo 11: Hastalara ait sürvi karşılaştırması	41
Tablo 12: Tek değişkenli analizde mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunan Equal skoru parametrelerinin çok değişkenli analizi.....	42
Tablo 13: Tek değişkenli analizde mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunan klinik parametrelerin çok değişkenli analizi.....	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İnvaziv kandidiyazis patogenezi	4
Şekil-2: Biyofilm oluşum aşamaları.....	7
Şekil-3: Fenotipik değişim	8
Şekil-4: Disk difüzyon metodu	17
Şekil-5: E-test.....	18
Şekil 6. Ergosterol biyosentez yolağındaki farklı enzimleri hedefleyen çeşitli antifungaller..	21
Şekil-7: 5-Flusitozin etki mekanizması.....	23
Şekil 8: Kandidemili hastalarda kandidiyaz rehber önerilerine uyum oranları.....	37
Şekil 9: Santral venöz kateteri <u>olan</u> kandidemili hastalarda ECS ile mortalite oranları arasındaki ilişki	38
Şekil 10: Santral venöz kateteri <u>olmayan</u> kandidemili hastalarda ECS ile mortalite oranları arasındaki ilişki	38
Şekil 11: Tüm kandidemili hastalarda ECS ile mortalite oranları arasındaki ilişki	39
Şekil 12: ECS Değerlerinin Mortaliteyi Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerine ait ROC eğrisi	39
Şekil 13: Equal Candida Skor gruplarının sağ kalım üzerine etkisi: Kaplan Meier eğrisi.....	41

KISALTMALAR

ADK	: Akut dissemine kandidiyazis
BDG	: Beta D Glukan
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>)
CRP	: C reaktif protein
DKKİ	: Düzeltilmiş kandida kolonizasyon indeksi
DM	: Diyabetes mellitus
ECIL	: Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı (<i>European Conference on Infections in Leukemia</i>)
ECM	: Ekstraselüler matriks
ECS	: Equal Candida Skoru
ESCMİD	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>)
HT	: Hipertansiyon
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
İK	: İnvazif kandidiyazis
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDE	: Kan dolaşımı enfeksiyonu
KDK	: Kronik dissemine kandidiyazis
KKİ	: Kandida kolonizasyon indeksi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MALDI-TOF	:Matriks Destekli Lazer Dezorpsiyon İyonlaştırma Uçuş Zamanı (<i>Matriks assisted laser desorption ionization time of flight massspectrometry</i>)
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NEJM	: New England Journal of Medicine
PZR	: Polimerize zincir reaksiyonu
SVO	: Serebro vasküler olay
TPN	: Total parenteral nütrisyon
USG:	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

5FC : 5-Flusitozin
5FdUMP : 5-Fluorodeoksiüridin monofosfat
5FUTP : 5-Fluorouridin trifosfat



1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnvazif kandidiyazis (İK) *Candida* türlerinin neden olduğu, sağlık hizmeti ile ilişkili önemli bir fungal enfeksiyon olup %70'i aşan mortalite riskine sahiptir [1].

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon oluşturan bir hastalık varlığı veya immün süpresif ilaç kullanımı, yakın zamanda cerrahi geçirme ve özellikle total parenteral nütrisyon amacıyla takılmış kalıcı santral venöz kateter varlığı İK ile ilişkilendirilmiştir [2]. İK'in yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda en sık görülen üçüncü enfeksiyöz etken olması hekimlerce farkındalığın yüksek olması gerekliliğini göstermektedir [3-5].

Şimdiye kadar 17 farklı *Candida* türü kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) ile ilişkilendirilmiş olup en sık görülen ve en kapsamlı şekilde çalışılan patojen *C. albicans*'tır [6]. Bununla birlikte non-albicans *Candida* türlerinin görülme sıklığı son yıllarda hızla artmaktadır [7].

Sistemik antifungal tedavinin YBÜ hastalarının %7.5'inde kullanıldığı görülmekle birlikte bu hastaların 2/3'ünde İK varlığı gösterilememiştir [8]. Mevcut kılavuzlar kritik hastalarda belirli şartlar oluştuğunda ampirik antifungal başlanmasını önermekle birlikte YBÜ'de ampirik antifungal kullanımının mortalite üzerine bir faydası gösterilememiştir [9, 10]. Bu nedenle İK erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, mortalite açısından önemli risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve lokal epidemiyolojik verilerin devamlılığının sağlanması hastalarda antifungal tedavi yönetimin iyileştirilmesine ve sonuçta tedavi başarısının artmasına yardımcı olabilir.

İK tanı ve tedavisine yönelik olarak güncel tedavi kılavuzları İK tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı belirlemede önem arz eder, ancak günlük pratik uygulamalarda bu rehberlere uyum oranları tartışmalıdır. Merkezler arasındaki bu yaklaşım farklılıklarının değerlendirilmesi, rehberlere uyum ve sonuçta İK yönetiminin

değerlendirilmesinde yakın zamanda geliştirilmiş olan EQUAL Candida skorunun kullanılması fayda sağlayabilir [11].

Bu çalışmada hastanemizde Ocak 2015-Temmuz 2023 tarihleri arasında serviste ve yoğun bakım ünitelerinde kandidemi tanısı ile takip edilen erişkin hastaların epidemiyolojik özellikleri, kandidemi risk faktörleri, kandida tür dağılımları, antifungal duyarlılık paternleri, 10 ve 30 günlük mortalite oranları incelenmiş; mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlerin ve kandidemi yönetiminin niceliğinin EQUAL Candida skoru kullanılarak mortalite üzerindeki etkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kandida türleri

Sağlıklı insanların deri, gastrointestinal ve genitoüriner sisteminde kandida türleri normal flora elemanı olarak bulunurlar. 300'den fazla *Candida* türü olmakla birlikte [12] moleküler tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ile insanlarda hastalığa yol açan 37 *Candida* türü saptanmıştır [13].

Kandidiyazis ile en sık ilişkilendirilen beş tür *Candida albicans* (%65,3) *Candida glabrata* (%11,3), *Candida tropicalis* (%7,2), *C. parapsilosis* (%6,0) ve *Candida krusei*'dir. (%2,4) *C. albicans* en sık izole edilen tür olmakla birlikte diğer *Candida* türlerine göre oranı zamanla azalma eğiliminde olup (%71'den %65'e) *C. glabrata* , *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* insidansında artış olduğu saptanmıştır [14].

2.2 Patogenez

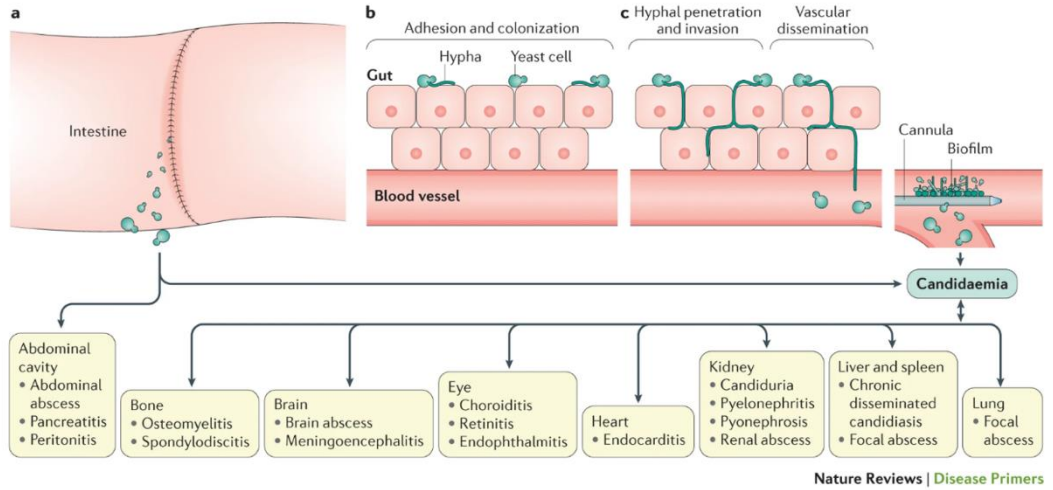
Bariyer görevi gören mukozalarda bozulma veya konak bağışıklığında zayıflama meydana geldiğinde kommensal halde bulunan *Candida* türleri fırsatçıl hale geçer. Spesifik olarak, insanda invaziv kandida enfeksiyonuna zemin hazırlayan 3 durum vardır:

Birincisi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli ve/veya tekrarlanan kullanımlarıdır. Normalde kommensal halde bulunan *Candida* türleri bağırsak mukozasında anti-*Candida* koruyucu faktörler üretirken, antibiyotiklerin kullanılması ile kommensal halde bulunan bu mikroorganizmaların baskılanması sonucunda koruyucu faktörler azalır ve kandida yoğunluğunda artış görülür [15-17].

İkinci olarak sitotoksik kemoterapi tedavisi sonucu meydana gelen mukozit, gastrointestinal cerrahi veya perforasyon ve/veya santral venöz kateterler kommensal halde bulunan mukokutanöz *Candida* türlerinin kan dolaşımına geçmesine neden olur (Şekil-1).

Figure 1: Pathogenesis of invasive candidiasis.

From: [Invasive candidiasis](#)



Şekil 1: İnvaziv kandidiyazis patogenezi [1]

Üçüncü olarak kortikosteroid veya kemoterapiye bağlı nötropeni gibi doğal immün yanıtı bozan ve *Candida* türlerinin kan dolaşımından çeşitli dokulara (karaciğer, dalak, kalp vb.) invazyonunu kolaylaştıran iyatrojenik immün süpresyondur [1].

2.3 Virülans faktörleri

Candida virülansı ile ilişkili faktörler adezyon, hidrolitik enzimler, biyofilm oluşumu, dimorfizm ve fenotipik değişimdir [18-21].

2.3.1 Adezyon

Adezyon yeteneği hem kolonizasyonun başlaması hem de enfeksiyonun gelişimi için tartışmasız önemli bir faktördür. *Candida spp.* biyolojik yüzeylere yapışabildiği gibi tıbbi cihazlara da yapışabilmektedir [18, 22, 23]. Yapışma aynı zamanda bir biyofilm yapısı oluşturmaının ilk aşamasıdır ve her iki yüzey türünde de olgun biyofilm oluşmasına olanak tanır.

Adezyon karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir. Adezyonun en erken aşamaları, öncelikle hücre hidrofobisitesi ve elektrostatik kuvvetlerin oluşumu ile ilişkili spesifik olmayan etkileşimler yoluyla maya hücrelerinin kolonize yüzeyle etkileşiminden oluşur [24]. Adezyon derecesi, mikroorganizmanın tipine ve türüne, konakçı hücrelerin belirli bir suşun varlığına verdiği cevaba ve yüzey yapısının özelliklerine ve bileşimine bağlıdır [18].

Adezyonun diğer fazları, spesifik yapışkan proteinlerin mevcudiyeti ile ilişkilidir [18, 24, 25]. Yapışkan proteinlerin ekspresyonu, mantar hücre duvarında meydana gelir. Konak hücrelerin yüzeyinde spesifik ligandlarını (laminin, fibronektin, kollajen, fibrinojen, vitronektin veya kompleman proteinleri) tanıyarak ve bağlayarak adezyona aracılık ederler [22, 24]. Farklı yapışkan proteinler sıklıkla farklı türlerde blastosporlar ve hifler üzerinde çeşitli ifadeler gösterirler ve farklı etki mekanizmalarına sahiptirler [26].

Candida cinsi mantarların adezyonunda görev alan bazı moleküller Als (Aglütinin benzeri diziler), Hwp (Hifal duvar proteini), Int 1p yüzey reseptörü, Csh 1p reseptörü ve mannopteindir [27].

2.3.2 Hidrolitik enzimler

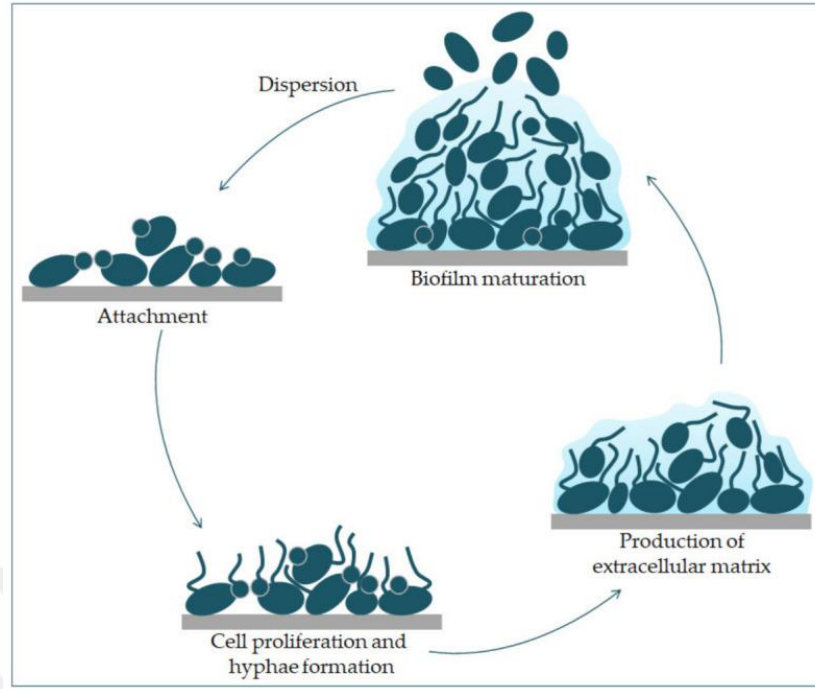
Hidrolitik enzimlerin üretimi *Candida spp.* için hem çeşitli moleküllerin sindirilerek besin elde edilmesini sağlar hem de bir virölans faktördür. Enzimler doku invazyonunu ve konak immün sistem bileşimlerinin inaktivasyonunu sağlar [28].

Hidrolitik enzimler arasında proteazlar, hemolizinler, lipazlar ve fosfolipazlar bulunur [18, 24, 29, 30].

2.3.3 Biyofilm oluşumu

Biyofilm, hücrelerin bir ekstrasellüler matriks (ECM) ile çevrelendiği, belirli işlevleri yerine getirmekte uzmanlaştığı ve birbirleriyle iletişim kurduğu, oldukça heterojen, çok hücreli ve çok katmanlı üç boyutlu bir yapı olarak tanımlanır. Biyofilm antimikrobiyalere ve konak savunma elemanlarına karşı oldukça dirençlidir [18, 19, 24]. Bu nedenle, hem çeşitli enfeksiyonların patomekanizmaları hem de tedavilerinde şüphesiz analiz edilen mikroorganizmaların biyofilm oluşturma yeteneğini dikkate alınmalıdır.

Candida cinsi mantarların hastalık yapan türlerinin neredeyse tamamı biyofilm oluşturur. Biyofilm birkaç ardışık aşama sonunda oluşur (şekil-2). İlk aşamada, *Candida albicans* biyofilmin baz tabakasını oluşturan substrata yapışır. Bundan sonra, hücrelerin ipliksi hifal formlara dönüşmeye devam eden, uzun çıkıntılar oluşturduğu hücre çoğalması ve iplikleşme aşaması gelir. Hif üretimi, biyofilm oluşumunun başladığının bir işaretidir. Olgunlaşma aşamasında, bunu hücre dışı bir polisakkarit matriksinin birikimi takip eder. Son aşama, yeni biyofilmlerin başlama olasılığı ile sonuçlanan, yapışkan olmayan hücrelerin dağılmasını içerir.



Şekil-2: Biyofilm oluşum aşamaları [31]

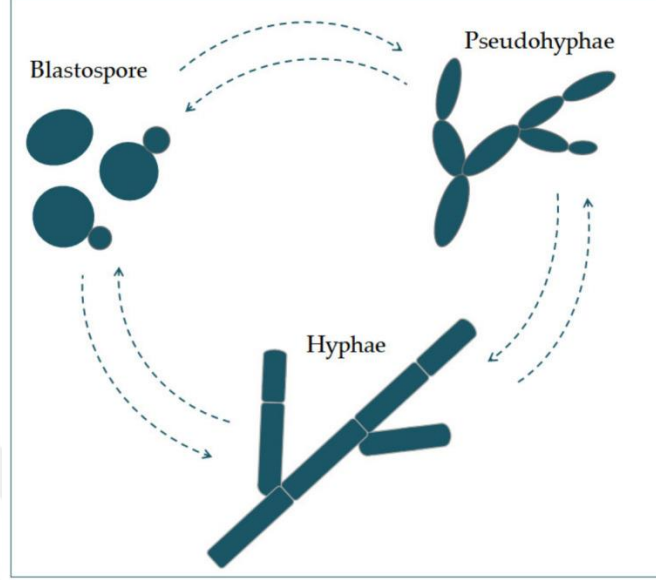
2.3.4 Dimorfizm ve fenotipik değişim

Uzun yıllar *C. albicans*'ı diğer *Candida* türlerinden ayıran faktörlerden birinin de bu suşların çeşitli morfolojik formlar geliştirebilmeleri olduğu düşünülmüştür. Bu yeteneğe dimorfizm denir ve *C. albicans*'ın blastosporlar veya blastokonidia ve filamentler şeklinde mevcut olma olasılığına dikkat çekilir. Aynı sıklıkla, polimorfik büyüme terimi dört formun oluşumuyla bağlantılı olarak bulunabilir: blastosporlar, germ tüpleri, psödo hifler ve gerçek hifler [18, 24, 28].

C. dubliniensis'in de polimorfik bir mantar olduğu doğrulanmıştır [28]. *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* psödo hif oluşturmaktadır [28]. Bu yeteneğe sahip olmayan *Candida* türlerinin tek örneği, son derece ince blastosporlar şeklinde büyüyen *C. glabrata*'dır [18, 32].

Dimorfizm fenomeni, *Candida spp.*'nin çevredeki mikro ortama uyum yeteneği ile yakından ilgilidir. Mantar hücreleri dış sinyallere (uygun olmayan sıcaklık, pH, oksijen mevcudiyeti, besin eksikliği vb.) yanıt olarak morfolojilerini değiştirebilirler.

Fenotipik değişimin (şekil-3) önemli bir özelliği, reversibl olması ve hif formundan büyüyen blastokonidiaya dönüş olasılığıdır [24].



şekil-3: Fenotipik değişim [31]

2.4 İnvazif kandida enfeksiyonları

Kandidalar yüzeysel enfeksiyonlardan çoklu organ tutulumuna kadar geniş bir yelpazede enfeksiyonlara yol açabilir. *Candida* enfeksiyonları kutanöz (onikomikoz, paronişi), yüzeysel (kandida mukoziti, kandida öze fajiti, vaginal kandidiyazis) ve invaziv kandida enfeksiyonları (kandidemi, akut ve kronik disemine kandidiyazis) şeklinde sınıflandırılabilir.

2.4.1 Kandidemi

Kandidemi bir veya birden fazla kan kültürü şişesinde *Candida* cinsi mantarların izole edilmesi olarak tanımlanır.

2.4.2 Akut dissemine kandidiyazis (ADK)

ADK nötropenik, hematolojik maligniteli hastalarda ciddi bir komplikasyondur [33]. Bu komplikasyonun insidansında 1990’larda flukonazol profilaksisine başlanmasıyla *C. albicans* ve *C. tropicalis*’in neden olduğu enfeksiyonlarda görece bir azalma ve flukonazole kısmen daha az duyarlı olan *C. glabrata* ve *C. krusei* enfeksiyonlarında artış olmuştur [34].

ADK vakalarının çoğunluğu herhangi bir spesifik semptom göstermezken, bazı nötropenik hastalar genellikle *C. tropicalis*’in neden olduğu kandidemi durumlarında yaygın deri lezyonları ile başvurabilirler [35].

2.4.3 Kronik dissemine kandidiyazis (KDK)

KDK invaziv kandidiyazın klinik presentasyonlarından birisidir, genellikle kemoterapi sonrasında hasta nötropeniden çıkarken görülür ve akut lösemili hastalarda karaciğer ve dalak gibi organları etkiler [36, 37].

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar, bağırsağı kolonize eden *Candida* türlerinin kemoterapinin neden olduğu mukozal hasarı takiben portal dalak kan dolaşımından hepatosplenik sinüzoidleri invaze ettiği ve yayıldığını öne sürmüşlerdir [38].

KDK karaciğerde veya dalakta bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya ultrason görüntülemeye (USG) gösterilen küçük, periferik, hedef benzeri apseler (boğa gözü lezyonları) olarak tanımlanır; buna artmış serum alkalen fosfataz düzeyleri eşlik eder [39, 40].

Akut lösemili hastalarda bildirilen KDK insidansı %2.0 ila %7.4 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda, hematolojik maligniteleri olan hastalarda KDK epidemiyolojisini analiz eden az sayıda çalışma bulunmaktadır [36, 37].

KDK’in tedavi süresi, klinik semptom ve bulgulara ve görüntüleme çalışmalarında apselerin gerilemesine bağlıdır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), tekrarlanan görüntülemelerde lezyonlar düzelene kadar antifungal tedavinin sürdürülmesini önermektedir [41].

2.5 İnvazif Kandidiyazis Risk Faktörleri

İK için risk faktörleri konak ilişkili ve hastane ilişkili risk faktörleri olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir: Konak ilişkili faktörler içerisinde immünsüpresif hastalık, nötropeni, yaş sayılabilirken hastane ilişkili risk faktörleri ise kateter kullanımı, total parenteral nütrisyon, cerrahi girişimdir [42-44].

Muskett ve arkadaşları 2006'da tarafından yapılan bir çalışmada total parenteral beslenme, kandida kolonizasyonu, renal replasman tedavisi, mekanik ventilasyon uygulanması, diyabet, geçirilmiş cerrahi ve yüksek APACHE skoru invaziv fungal enfeksiyon için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [45].

NEJM (New England Journal of Medicine) de yayınlanan başka bir çalışmada santral venöz kateter varlığı, yakın zamanda cerrahi geçirme (özellikle anastomoz kaçağı olan abdominal cerrahi) ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı İK için major risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [16].

IDSA 2016 Kandidiyazis Tedavisine Yönelik Klinik Uygulama Rehberinde invaziv kandidiyazis gelişimi için risk faktörleri *Candida* kolonizasyonu, geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma, yakın zamanda yapılan özellikle abdominal cerrahi, nekrotizan pankreatit, diyaliz, parenteral beslenme, kortikosteroidler ve santral venöz kateter kullanımı olarak belirtilmiştir [41].

2.5.1 Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ)

Kolonizasyon indeksi (Pittet indeksi) vücudun değişik bölgelerinden alınmış örneklerde kandida kolonizasyonunun araştırılmasına dayanır. Kandida açısından kültür pozitif bölge sayısının, kültür yapılan tüm bölgelere oranlanması ile bulunur. Pittet çalışmasında ortalama kolonizasyon indeksi kolonize hastalarda 0,47, enfekte hastalarda 0,7 bulunmuştur. Bu testin negatif prediktif değeri %100 olmasına rağmen pozitif prediktif değeri kültür kantitatif olarak yapılmışsa %66 olarak hesaplanmıştır [46].

2.5.2 Düzeltilmiş Kandida Kolonizasyon indeksi (DKKİ)

DKKİ semikantitatif kültürle yoğun kandida üremesi olan örneklerin kandida üremesi olan tüm örneklerle oranlanması ile bulunur. $DKKİ \geq 0.4$ ise yoğun kolonizasyon anlamına gelmektedir. DKKİ'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri %100'dür. $DKKİ \geq 0,4$ invaziv kandidiyazis ile ilişkili bulunmuştur [47].

2.5.3 Leon Skoru

Leon ve arkadaşları YBÜ'de yatan 1699 nötropenik hastanın retrospektif çok merkezli bir kohort çalışmasını kullanarak YBÜ'de **en az 7 gün** kalan hastalar için *Candida* skoru oluşturdu. Bu kullanımı kolay skarlama sistemi 4 risk faktöründen oluşuyordu: Total parenteral beslenme, cerrahi, multifokal *Candida* kolonizasyonu ve ciddi sepsis. (**Tablo-1**)

Leon skarlama ile >2.5 puan alan hastaların %81 duyarlılık, %74 özgüllük, %98 negatif prediktif değer ve %16 pozitif prediktif değerle invaziv *Candida* enfeksiyonu geliştirebilecekleri gösterilmiştir [48].

RİSK FAKTÖRLERİ	Skarlama puanı
Multifokal <i>Candida</i> kolonizasyonu	1
TPN kullanımı	1
Cerrahi öyküsü	1
Ciddi sepsis	2

Tablo-1: Kandida skarlama [48]

2.6 Tanımlama testleri

Candida enfeksiyonlarının tanısı için boyalı veya boyasız direkt mikroskopik inceleme, kültür, seroloji ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır [49]. Hiçbir test

mükemmel değildir ve maksimum doğru sonucu elde etmek için birkaç tanısal test yapmak gerekir [16].

2.6.1 Direkt mikroskopik inceleme

Klinik numunelerden kandidaların tanımlanması için ilk yapılacak işlem direkt mikroskopik incelemedir. Mikroskopik inceleme için örneğin kendisi ya da %10 potasyum hidroksit (KOH), Gram, Giemsa, Wright, metilen mavisi ile hazırlanmış preparatlar kullanılır. Mikroskop altında kandida türleri oval, tomurcuklanan hücreler şeklinde görülürler. Gram boyama yapılırsa Gram pozitif şeklinde görülürler.

2.6.2 Kültür

Candida enfeksiyonlarının tanısında altın standart yöntem **kültürdür**. Kültür için örnekler özellikle kan, periton sıvısı ve plevral sıvı gibi steril bölgelerden alınmalıdır. Bununla birlikte, kan kültürlerinin duyarlılığı çok yüksek değildir, otopsi ile kanıtlanmış invaziv kandidiyazis çalışmalarında, antemortem kan kültürlerinin duyarlılığı %21 ila %71 arasında değişmektedir.

Kan kültürleri *Candida*'nın kan dolaşımında bulunduğu dönemde tanısal olabilirken derin yerleşimli enfeksiyonları olan hastalardan alınan kan kültürlerinde genellikle yalancı negatif sonuç verir.

Candida türleri için çoğu pozitif olan kan kültürü 96 saat içerisinde pozitifleşir. Pozitiflik süresi türe göre değişiklik göstermektedir, örneğin kültürde *C. glabrata*, *C. albicans*'tan çok daha yavaş üreme gösterir.

Kan kültürünün duyarlılığını belirleyen diğer faktörler arasında alınan kan hacmi, antifungal ilaç maruziyeti ve spesifik kan kültürü tekniği yer alır. Antifungal tedaviye erken başlama konusunda kan kültürü sonucuna güvenmek, klinik karar vermenin önünde bir engel olmaya devam etmektedir. Güvenilir kültür dışı yöntemlerin geliştirilmesi, hastalara erken antifungal tedavi başlanmasını kolaylaştırması nedeniyle kritik öneme sahiptir [50].

2.6.2.1 Germ tüp testi

C. albicans'ı diğ r albicans dışı türlerden ayırt etmek için kullanılır. İnsan serumunun 37 C'de 2–3 saat inkübasyon sonucu incelendiğ nde blastosporlardan boğumlanma olmaksızın uzantılı yapılar görülmesi germ tüp oluşumu olarak değerlendirilir ki bu mayaların görülmesi *C. albicans* lehine yorumlanır. Ancak *C. dubliniensis*'in de germ tüp üretebildiği unutulmamalıdır.

2.6.2.2 Mısır unu tween agar

Mısır unu tween agar klamidospore oluşumu amacıyla kullanılan besiyerlerinden olup iki kandida türünde bu yapı gözlenir. (*C. dubliniensis* ve *C. albicans*) [51].

2.6.2.3 Kromojenik agar

Kromojenik agar *Candida* türlerinin koloni renklerine göre ayrımının yapıldığı besiyeridir. Ancak kromojenik agarda ticari besiyerlerindeki kitle göre *Candida* türünün kolonisinin rengi değiştiğinden ticari besiyerinin  nerileri dikkate alınmalı ve sonuçlar buna göre yorumlanmalıdır [52].

2.6.3 Kültür dışındaki tanısal testler

Candida mannan antijenleri, antimannan antikorları ve beta-D glukan İK tanısında kan kültürüne ek olarak bakılabilecek alternatif tanısal metodlardır. Kültüre dayalı olmayan tanı yöntemleri kan dolaşımındaki mantar metabolitlerinin, mantar hücre duvarının antijenik bileşiklerinin, antikorların ve mantar DNA'sının saptanmasına yöneliktir.

Kültür dışı tanısal testler kültüre göre potansiyel avantajlar sunsa da aynı zamanda görece zayıflıkları da vardır. (Tablo-2)

Avantaj	Dezavantaj
Kısa sürede sonuç alma	Etkeni üretememe
Canlı mikroorganizmalara bağımlı değil	<i>Candida</i> ile diğer mantar türlerini ayırt edemez.
Kültürden önce pozitif olabilir veya antifungal sonrası pozitif sonuçlanabilir	Dar spektrumlu (Birçok patojen arasında sadece <i>Candida</i> 'yı saptayabilir)
Prognostik öneme sahip nicel veriler sunabilir	Sınırlı sayıda örnek nedeniyle klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından toplu olarak çalıştırılması gerekebilir
	Hastalara ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarına maliyeti daha fazladır.

Tablo-2: Kültür Dışı Tanısal Testlerin Potansiyel Avantajları ve Dezavantajları [50]

Kültürün en güçlü yanı ilaç duyarlılığı gibi fenotipik özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağlayan etkenin üretilmesi ve çoklu patojenleri tespit edebilmesidir. Sonuç olarak kültür dışı testler kültürün yerine geçmek yerine kültürü tamamlayacaktır [50].

2.6.3.1 Mannan antijeni ve anti-mannan antikoru

Mannan antijeni *Candida* cinsi mantarların hücre duvarında bulunan mannoz polimeridir. Serumda hem mannan antijeni hem de anti-mannan antikoru olarak bulunur. *Candida* cinsi mantarların antijenlerinin saptanmasının enfeksiyon tanısı koymada sınırlı bir güce sahip olduğu gösterilmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterir [53].

Kombine test (antijen ve antikor) tek başına antijen bakılmasına göre tanıya daha fazla yardımcı olur. Sensitivitesi %80 ve spesifitesi %85 saptanmış olup, ESCMİD 2012 rehberinde testin yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle kandidemi tanısında antijen ve antikor testinin kombine halde kullanımı önerilmiştir [54].

On dört çalışmanın meta-analizinde, mannan ve anti-mannan IgG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %58 ve %93 ve %59 ve %83 idi. Kombine test için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %83 ve %86 idi ve en iyi performansı *C. albicans*, *C. glabrata* ve *Candida tropicalis* enfeksiyonlarında gösterdi [55].

2.6.3.2 Beta-D glukon (BDG)

BDG *Candida* cinslerinin ve diğer mantarların hücre duvarı bileşenidir. Mucorales ve *Cryptococcus* cinsi dışındaki tüm mantarlarda bulunduğu panfungal bir testtir. BDG tarafından koagülasyon kaskadının aktivasyonuna dayanan birkaç farklı test geliştirilmiştir.

İK tanısı için kullanılan BDG testinin duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %57 ila %97 ve %56 ila %93 arasında değiştiği bulunmuştur. On bir çalışmanın yakın tarihli metaanalizinde duyarlılık %75 saptanmıştır [56].

BDG saptanmasındaki başlıca problemler, özellikle yüksek riskli popülasyonlar arasında özgüllük ve yanlış pozitifliktir. Sağlıklı kontrollerde yanlış pozitif sonuçlar nadirdir, ancak gram pozitif ve gram negatif bakteriyemili hastalarda ve YBÜ hastalarında yaygındır. Yanlış pozitifliğin diğer nedenleri kan ürünü transfüzyonu, hemodiyalize girmek, piperasilin tazobaktam veya amoksisilin klavulanat gibi antibiyotik almak, ağır bakteriyel enfeksiyon ve şiddetli mukozittir [57].

Diğer fungal patojenlerde de BDG bulunduğu gerçekte pozitif sonuçlar spesifik değildir. *Candida* mannan antijeni ve anti-mannan antikoru, *Candida*'nın ana patojen olduğu ve BDG yanlış pozitiflik riskinin olduğu durumlarda tercih edilebilir [58, 59].

Ardışık 2 pozitif BDG testi çok yüksek özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değere sahiptir. BDG testinin sensitivitesi düşük olduğundan klinik, radyolojik ve diğer mikrobiyolojik bulgular ile kombine edilerek kullanılmalıdır [60].

2.6.3.3 Polimerize zincir reaksiyonu (PZR)

Mantarların PZR ile saptanması gerçek bir zorluktur. Ana sebeplerinden birisi mantar hücresinin lizisi ile hücre duvarının mantar DNAsı ile etkileşimi sonucu yanlış negatif sonuç vermesidir, ayrıca saprofit mantarlar ile eksojen kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar da alınabilir.

PZR klinik çalışmaları, metodolojik standardizasyon ve çok merkezli doğrulama eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Araştırmacılar farklı kan fraksiyonları ve gen hedefleri kullanmışlardır.

Nguyen ve arkadaşları kan kültüründe üremesi olmamış derin doku yerleşimli *Candida* enfeksiyonu olgularında PCR testinin duyarlılığını %89 olarak bildirmişlerdir [61].

2.6.3.4 T2 Candida MR

T2 *Candida* MR; *Candida* türlerinin izolasyonuna ihtiyaç duymadan türleri tanımlamak için tam kan örneklerini doğrudan analiz eden ilk PZR tabanlı bir testtir. İK tanısında sensitivitesi %91 spesifitesi %99 olup 4 saat içerisinde sonuç verebilen yeni bir yöntemdir [62].

2.7 Antifungal duyarlılık testleri

İnvazif fungal enfeksiyon sıklığında artış, antifungal ajanların kullanımının yaygınlaşması ve antifungal direncin önemli bir problem kabul edilmesiyle tekrarlanabilir, klinik olarak anlamlı antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmuştur [63-65].

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), mayaların hem broth dilüsyon testi hem de disk difüzyon testi için onaylanmış yöntemler geliştirmiş ve yayınlamıştır. Bu yöntemler tekrarlanabilir, doğrulanabilir ve klinik laboratuvarlarda kullanılabilir.

2.7.1 Broth mikrodilüsyon

Broth mikrodilüsyon yönteminde, 1 ila 2 mL broth içeren küçük tüpler, konsantre bir antifungal solüsyon ve sekiz dilüsyona kadar seri iki katlı dilüsyonlarla inoküle edilir. Daha sonra tüm tüplere, ilgili mantar süspansiyonunun belirli bir miktarı eklenip eşit hacimde süspanse edilir ve belirli bir sıcaklıkta ve süre boyunca inkübe edilir. Tüpler daha sonra mantar büyümesini temsil eden bulanıklık açısından incelenir. Broth mikrodilüsyon yöntemi 96 kuyucuklu bir plate'te birden fazla testin yapılmasına izin verir.

2.7.2 Disk difüzyon metodu

Agar disk difüzyon testi, yıllardır antibakteriyel ajanların sıvı dilüsyon testinin basit, esnek ve uygun maliyetli bir alternatifi olarak kullanılmaktadır [66]. Bu yöntem, mayaların antifungal duyarlılık testi için CLSI onaylı kılavuzlara da dahil edilmiştir [67]. *Candida* türlerine karşı flukonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin için zon çapı referans aralıkları tanımlanmıştır [68-73].

35°C'de 24 saatlik inkübasyonun ardından, diskleri çevreleyen zon çapları, büyümede belirgin bir düşüşün olduğu noktada en yakın milimetreye kadar ölçülür. (Şekil-4)



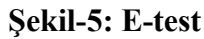
Şekil-4: Disk difüzyon metodu.

24 saatlik zon çapları, hem 24 hem de 48 saatlik referans MIC'ler ile iyi korelasyon gösterir ve flukonazol, vorikonazol, mikafungin ve kaspofungin için yorumlayıcı sınır değerlerin oluşturulmasına olanak sağlamıştır [68, 70, 74-76].

2.7.3 Ticari MİC metodları

2.7.3.1 E-test

Etest, *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* izolatları arasında amfoterisin B'ye duyarlılığın azaldığını saptamak için en hassas ve güvenilir yöntemdir [77-79].



18

2.7.3.2 Sensititre Yeastone Panel

Kalorimetrik büyüme indikatörlü, 96 kuyucuklu bir paneldir. Mantar kolonisinden alınan inokulum süspansiyonunun kuyucuklara eklenmesi ve 24 saatlik inkübasyonun ardından, ilk kuyucukta kolorimetrik MİK sonuçları okunur ve kırmızıdan (büyüme) mora (büyüme inhibisyonu) veya maviye (büyüme yok) doğru bir renk değişimi gösterilir.

YeastOne paneli, flukonazol, itrakonazol ve flusitosine ek olarak amfoterisin B, vorikonazol, posakonazol, anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin içerebilir. Bir dizi çok merkezli çalışmada, triazoller (%95 uyum) ve üç ekinokandin (%100 uyum) için sıvı mikrodilüsyon ve YeastOne MİK sonuçları arasında mükemmel uyum gözlenmiştir [83, 84].

YeastOne sistemi, referans sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenen MİK'leri güvenilir bir şekilde tahmin eden, yüksek oranda tekrarlanabilir MİK sonuçları sağlar.

2.7.3.3 Vitek 2 Maya duyarlılık testi

Antifungal duyarlılık testine yönelik spektrofotometrik yaklaşımın, klinik laboratuvarlarda kullanım için geçerli ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir [85, 86].

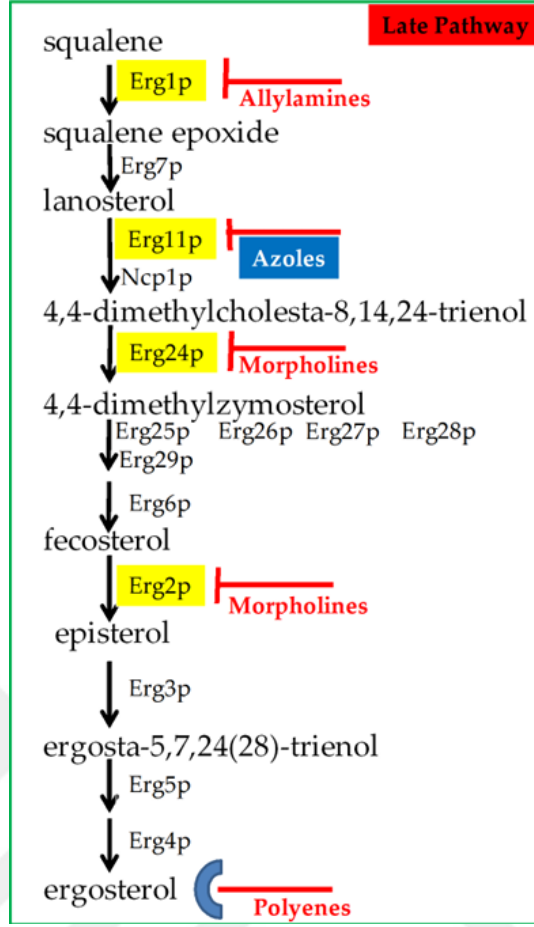
Büyümeyi spektrofotometrik olarak belirleyen VITEK 2 maya duyarlılık sistemi, antifungal duyarlılık testine yönelik piyasada bulunan ilk otomatikleştirilmiş yaklaşımdır ve optimum test standardizasyonu sağlar. Beş antifungal ajana (flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin ve flusitozin) karşı *Candida* türlerinin tam otomatik antifungal duyarlılık testini gerçekleştirir [87-89]. Bu sistem, klinik laboratuvarların aynı anda maya tanımlaması ve duyarlılık testi yapmasına izin verir [88].

Özellikle, VITEK 2 sisteminin ekinokandinlere karşı direnci güvenilir bir şekilde tespit etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmemiştir.

Çok merkezli değerlendirmeler, kullanılan yedi antifungal ajan için referans sıvı mikrodilüsyon MİK'leri ile VITEK 2 maya duyarlılık sistemi MİK'lerinin karşılaştırılmasında %95'in üzerinde bir uyum göstermiştir. VITEK 2 sistemi hızlıdır ve ortalama sonuç alma süresi 12 ila 15 saattir [87, 89]. Hızlı kantitatif antifungal duyarlılık sonuçlarının mevcudiyeti, invaziv kandida enfeksiyonların tedavisini optimize etmede önemli bir adım olacaktır.

2.8 Antifungal İlaçlar

Candida cinsi mantarlara bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antifungaller mikroorganizmanın çeşitli biyosentez yollarını inhibe ederler. Ekinokandinler hücre duvarı biyosentezini; allilaminler ile azoller ergosterol biyosentezini ve 5-flusitozin nükleik asit biyosentezini inhibe ederler [90].



Şekil 6. Ergosterol biyosentez yolağındaki farklı enzimleri hedefleyen çeşitli antifungaller [91]

2.8.1 Azoller

Azoller imidazol ve triazol içeren 2 gruba ayrılırlar. İmidazoller klotrimazol, ekonazol, ketokonazol, mikonazol ve tiokonazol olup azol halkaları 2 nitrojen içerir. Triazoller ise **flukonazol**, **itrakonazol**, **vorikonazol**, **isavukonazol** ve **posakonazol** olup azol halkalarında 3 nitrojen içerirler.

Flukonazol en yaygın kullanılan azol olup ikinci jenerasyon azollerden olan vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol ise dirençli patojenlere karşı daha etkilidir. İsavukonazol vorikonazol kadar etkili ancak yan etkisi daha az olan yeni bir azoldür. İsavukonazolün toksisitesi daha düşüktür, çünkü suda yüksek oranda çözünür ve vorikonazol için gerekli olan intravenöz formülasyonunda beta-siklodekstrin gerektirmemesi nefrotoksosite riskini azaltır [92],[93].

Azoller, *Candida* enfeksiyonlarını tedavi etmek ve önlemek için kullanılan en yaygın antifungal ilaç sınıfıdır. Azoller, ergosterol biyosentezinde önemli bir enzim olan 14 α -demetilaz (Erg11p) enzimini inhibe ederler. Azoller, Erg11p'ye bağlanır, böylece hücrenin ergosterol seviyelerini etkili bir şekilde düşürür [91].

2.8.2 Polyenler

Bu ilaçlar fungisidal etkili olup hücre membranındaki ergosterole bağlanarak por açarlar [94]. Por oluşumu tek değerlikli iyonların (K, Na, H ve Cl) hücreden çıkışına ve ardından mantar hücresi ölümüne neden olur.

Polyenler arasında amfoterisin B ve nistatin bulunmakla birlikte sistemik tedavi için yalnızca amfoterisin B kullanılır. Ergosterol Amfoterisin B'ye kolesterolden daha duyarlıdır.

İK tedavisinde Amfoterisin B nadiren gerekli olup çoğunluk diğer ilaçlara direnç durumunda tercih edilir.

2.8.3 Ekinokandinler

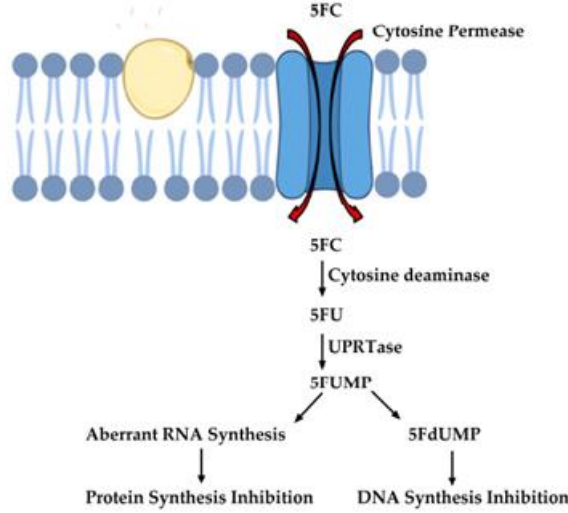
Ekinokandinler mantar hücre duvarı sentezini bloke eden ilaçlar olup anidulafungin, mikafungin ve kaspofungini içerirler. Bu ilaçlar 1-3 BDG sentaz enzimini hedeflerler. Genellikle fungisidal etkili olup insan hücresi için düşük toksisite gösterirler.

Orta-ağır derece fungal enfeksiyonu olan veya daha önce azol kullanım öyküsü olan kişilerde tercih edilen ajanlardır [41].

2.8.4 Nükleik asit sentezi inhibitörleri

5-Flusitozin (5FC) nükleik asit sentezini inhibe eden bir antifungaldir. Duyarlı hücreler sitozin permeaz enzimi aracılığı ile ilacı alırlar. 5FC mantar hücresi içerisinde 5-Florourasil'e dönüştürülür, sonrasında da 5-Fluorouridin trifosfata (5FUTP) metabolize olur. 5FUTP, üridin trifosfat (UDP) yerine mantar RNA'sına

dahil edilir, böylece etkili bir protein translasyonu olur. Alternatif olarak 5FU, önemli bir enzim olan timidilat sentazı inhibe eden 5-Fluorodeoksiüridin monofosfata (5FdUMP) dönüştürülebilir (Şekil-7) [95].



Şekil-7: 5-Flusitozin etki mekanizması [95]

2.9 Kandidemi tedavisi

İnvazif kandidiyazisli hastalarda prognoz mikolojik iyileşmeye, altta yatan koşulların iyileşmesine ve tedavi süresine bağlıdır. Antifungal tedavinin başlamasındaki her 12-24 saatlik gecikme, ölüm oranında %100'e varan artışlara neden olabilir [96].

2016 European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) tarafından hematopoetik kök hücre nakli ve lösemi hastalarında invaziv kandidiyazis tedavi güncellemesinde genel popülasyonda (AI kanıt düzeyi) ve hematolojik malignite hastalarında (AII kanıt düzeyi) ampirik tedavide ilk seçenek olarak ekinokandinler önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B genel popülasyonda AI ve hematolojik maligniteli hastalarda AII kanıt düzeyi ile önerilmektedir, ancak Lipozomal amfoterisin B'nin güvenlik profili daha düşük olduğundan ekinokandinlere kontrendikasyon olması durumunda kullanılması önerilmektedir. Azol maruziyeti

olmayan ve hafif şiddetli kandidemi vakalarında birinci sırada flukonazol kullanımı önerilmektedir [97].

Kandidemik hastada kanda izole edilen etkenin antifungal duyarlılığı antifungal tedaviyi yönlendirebilir. Örneğin *C. parapsilosis* üremesi olan hastalarda ekinokandin yerine flukonazole geçilebilir. Bununla birlikte gözlemsel bir çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi olan hastalar 30 günlük mortalite ve persiste eden kandidemi açısından değerlendirildiğinde ekinokandin bazlı tedavi ile azol bazlı tedavi arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir [98]. Ekinokandin başlanmış olan olgularda *Candida* cinsinin azol duyarlı olduğu görüldükten sonra kliniği stabil olan hastalarda flukonazol tedavisine geçiş yapılabilir. *Candida krusei* enfeksiyonu olan olgularda ise flukonazol direnci nedeni ile vorikonazole geçiş bir seçenek olabilir [97].

Candida türünden bağımsız olarak genel popülasyonda (AII) ve hematoloji hastalarında (BII) kateterin hızla çıkarılması önerilmektedir. Santral venöz kateter çıkarılamıyor ise *Candida* biyofilmleri üzerindeki daha iyi aktiviteleri nedeniyle tedavide ekinokandin veya lipozomal Amfoterisin B kullanılmalıdır [97].

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

Tablo-3: Kandidemide birinci basamak tedavi önerileri (ECİL-6) [97]

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2016 rehberine göre kandidemi tedavisi başlanacak hastalarda nötropeni, önceden azol kullanım hikayesi veya hastalığın orta-ağır şiddette olması halinde ekinokandin türevleri başlanması önerilmiştir.

Azol kullanımı olmayan, hastalığı hafif şiddette olan, nötropenik olmayan hastalarda üreyen suşun azol direnci beklentisinin az olması halinde flukonazol 1*12 mg/kg iv yükleme, 1*6 mg/kg iv idame tedavi başlanması önerilmiştir [41].

Kandidemide tüm *Candida* suşları için azol duyarlılığının çalışılması önerilmektedir. Ayrıca daha önce ekinokandin tedavisi almış ve *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* üremesi olan hastalarda ekinokandin duyarlılığı da çalışılmalıdır. Amfoterisin B'nin lipit formülasyonları ekinokandinlere intolerans gelişmesi, temin edilememesi ve direnç olması durumunda alternatif olarak tercih edilebilirler [41].

Kandidemi nedeni ile antifungal başlanan hastalarda 24-48 saat ara ile düzenli alınan kan kültürlerinde etkenin negatifleştiği kontrol edilmelidir. Klinik olarak stabil ve kontrol kan kültürlerinde üreme saptanmamış hastalarda üreyen *Candida*'nın flukonazol duyarlı olması durumunda 5-7 gün ekinokandin kullanımı sonrası flukonazole geçiş yapılabilir. Etken *C. glabrata* ise vorikonazol veya flukonazol duyarlılığı saptandığı durumda yüksek doz flukonazole (1*12mg/kg İV) veya vorikonazole (2*4 mg/kg İV) geçiş yapılabilir [41].

Tedavi süresi metastatik komplikasyonları olmayan olgularda ilk negatif kan kültüründen itibaren 14 gündür, bu nedenle negatif kan kültürü görülünceye kadar 24-48 saatte bir kan kültürü alınmalıdır. Ayrıca nötropenik olmayan hastalarda kandidemiden sonraki 1 hafta içinde, nötropenik olan vakalarda ise nötropeniden çıktıktan sonraki 1 hafta içinde göz tutulumu açısından göz hastalıklarına hastanın konsulte edilmesi önerilir [41].

2.10 Tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve EQUAL Candida skoru

EQUAL Candida Skoru, kandidemde ideal klinik yönetim için belirlenmiş olan faktörlerin her birinin etki düzeyini saptar ve bu faktörlerin tümünü bir araya getirir. Böylece, antifungal yönetimin ve kılavuzlara uyumun değerlendirilmesi için bir araç oluşturur. Bu skorlamaya esas oluşturmak üzere, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları gözden geçirilmiş ve bu kılavuzlarda klinik yönetimin kalitesi için belirlenmiş olan en güçlü öneriler seçilmiştir [11].



“EQUAL” Candida Skoru 2018 ^{1,2}

Tanı	İlk kan kültürü (40mL) ^{3,4}	3
	Tür tanımlaması ^{3,4}	3
	Antifungal duyarlılık testi ^{3,4}	2
	Ekokardiyografi ^{3,5}	1
	Oftalmoskopi ^{5,6}	1
Tedavi	Ekinokandin ^{3,5}	3
	Duyarlılık testi sonucuna göre flukonazole geçiş ^{3,5}	2
	İzlemde ilk negatif kan kültürünü takiben 14 gün daha tedavi ^{3,5}	2
	SVK mevcut olan olgularda* kateterin çıkarılma zamanı ^{3,5,7} Tanıdan sonra ≤24saat içinde Tanıdan sonra >24 < 72 saat içinde	3 2
İzlem	İzlem kan kültürü (negatif olana kadar günde en az bir adet) ^{3,5}	2

SVK: Santral Venöz Kateter

*SVK varsa ilave puan verilir, bu nedenle SVK olan ve olmayan olgularda toplam skor farklıdır.

Maksimum Skor

SVK yok		SVK var	
Tanı	10	Tanı	10
Tedavi	7	Tedavi	10
İzlem	2	İzlem	2
Toplam	19	Toplam	22

Kaynaklar

1. Mellingshoff et al. *Mycoses* 2018; 2. Koehler et al. *Mycoses* 2014; 3. Pappas et al. *Clin Infect Dis* 2016; 4. Cuenca-Estrella et al. *Clin Infect Dis* 2012; 5. Cornely et al. *Clin Microbiol Infect* 2012; 6. Munoz et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 7. Andes et al. *Clin Infect Dis* 2012.

3. MATERİYAL ve METOT

3.1 Hasta seçimi ve Veri toplama

Çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. 1 Ocak 2015 ile 30 Temmuz 2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde servislerde, dahiliye YBÜ ve cerrahi YBÜ ile Covid-19 YBÜ'de takipleri sırasında kandidemi gelişen 311 hasta çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak hastane kayıt sistemi ve laboratuvar bilgi sistemi kullanılarak her hasta için şu kriterler değerlendirildi ve forma kaydedildi: yaş, cinsiyet, hangi üniteye yattığı, total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, batin içi /batin dışı operasyon öyküsü, kandida kolonizasyonu, septik şok varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü, mevcut komorbid hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği (KBY), transplantasyon, hematolojik veya solid organ malignitesi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay (SVO)), Leon skoru, kan kültürü alındıktan sonraki kandidemi zamanı, antifungal başlanma zamanı, kandidemi kaynağı, üreyen *Candida* türü, antifungal duyarlılık çalışması, duyarlılık çalışılanlarda flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve anidulafungin duyarlılığı, ampirik ekinokandin başlanması, ampirik flukonazol başlanması, kültür sonuçlarında göre flukonazole step-down yapılması, tedavinin kültür negatifliğinden itibaren 14 güne tamamlanması, düzenli kültür alımı, ilk negatif kültür zamanı, persiste kandidemi varlığı, takipte breakthrough olması, endokardit ve retinit açısından tarama yapılması, tedavi başlangıcında ve tedavi bitimindeki prokalsitonin ve C reaktif protein (CRP) değerleri, eş zamanlı bakteriyemi varlığı, 30 günlük mortalite, hastaneye yatış süresi, toplam antifungal tedavi süresi, nötropeni varlığı, Equal *Candida* skoru, kateter varlığı ve kateter olması durumunda kateterin ilk 24 saat içinde çekilmesi/24-72 saat arasında çekilmesi/72 saatten sonra çekilmesi verileri.

3.2 Dahil edilme ve Dışlanma kriterleri

Çalışmamıza 18 yaş ve üzeri olup, hastanemizde yatmakta olan ve takipleri sırasında kandidemi gelişmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Tek kan kültüründe birden fazla *Candida* türü veya farklı kan kültürlerinde farklı *Candida* türleri üreyen hastalar ile kandidemi saptanmadan ex olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

3.3 Mikroorganizmanın tanımlanması ve Antifungal duyarlılığı

Kan kültürü örnekleri, üreticinin talimatına göre hem aerobik hem de anaerobik BacT/AlerT 3D şişelerine (bioMérieux, Fransa) kan (10 ml) inoküle edildi. Tüm pozitif kültürler manuel olarak örneklendi ve Sabouraud Dekstroza Agar (bioMérieux, Fransa) ekimleri yapıldı. Tüm türlerin tanımlanması VITEK® MS (bioMérieux, Fransa) sisteminde Matriks Destekli Lazer Dezorpsiyon İyonlaştırma Uçuş Zamanı (MALDI-TOF) teknolojisi kullanılarak gerçekleştirildi.

Antifungal duyarlılık testi üreticinin talimatlarıyla Micronaut-am (Merlin, Bruker, Almanya) kiti ile gerçekleştirildi.

3.4 Tanımlar

Kandidemi: En az bir kan kültürü şişesinde *Candida* spp. üremesi olmasıdır.

Septik şok: Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen yüksek laktat düzeylerinin (>2 mmol/L) varlığı ile tanımlanabilen, vazopressör kullanımı gerektiren sepsisin bir alt tipidir [99].

Persiste kandidemi: Uygun antifungal tedavi altında tedavinin 120. saatinde (> 5 gün) alınan kan kültüründe *Candida* üremesinin devam etmesidir [100].

Breakthrough kandidemi: Hastanın antifungal tedavi alırken kan kültüründe *Candida* üremesidir.

Nötropeni: Mutlak nötrofil sayısının $< 500/\text{mm}^3$ olması veya 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'un altına düşme ihtimalinin olmasıdır [101].

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans tabloları (N ve %) şeklinde verilmiştir. Sürekli değişkenlere ait veriler ise Median (min-max) şeklinde verilmiştir.

Çalışmanın verileri normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov değerleri açısından incelenmiştir. Kolmogorov-Smirnov değerleri sürekli değişkenler için $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Çeşitli sürekli değişkenler ile mortalite grupları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square test ya da Fisher's Exact testi uygulanmıştır. Equal Candida Skor grupları arasında sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Son olarak ise çeşitli klinik faktörlerin mortalite üzerine Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon sonuçları verilmiştir, $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı sınır kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgi ve çalışmada değerlendirilen kriter ve bulguları aşağıda **Tablo 4**'de özetlenmiştir. Değerlendirilen kriterler arasında servis yatışı ($p<0.001$), Covid-19 YBÜ yatışı ($p<0.001$), koroner arter hastalığı ($p=0.049$), ampirik flukonazol kullanımı ($p<0.001$), katater olmaması ($p<0.001$), düzenli kültür alınması ($p<0.001$), tedavinin kültür negatifliği durumunda 14 güne tamamlanması ($p<0.001$) ve antifungal duyarlılık çalışılması ($p=0.003$) tek değişkenli analizde 30 günlük mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. KOAH ($p=0.027$), septik şok ($p<0.001$), ampirik ekinokandin kullanımı ($p=0.001$), eş zamanlı bakteriyemi ($p<0.001$) tek değişkenli analizde 30 günlük mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4: Tüm hastalarda bakılan klinik değişkenlerin 30. günde mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması (n=311)

30. gün mortalite				
	Total n (%)	Var n (%)	Yok n (%)	P değeri
Cinsiyet				
Erkek	179 (57,56)	97 (54,19)	82 (45,81)	0.845
Kadın	132 (42,44)	73 (55,30)	59 (44,70)	
Yatış bölümü-Servis (non-YBÜ)				
Var	153 (49,2)	65 (42,5)	88 (57,5)	<0.001
Yok	158 (50,8)	107 (67,7)	51 (32,3)	
Yatış bölümü-Dahiliye YBÜ				
Var	68 (21,9)	44 (64,7)	24 (35,3)	0.078
Yok	243 (78,1)	128 (52,7)	115 (47,3)	
Yatış bölümü-Cerrahi YBÜ				
Var	57 (18,3)	34 (59,6)	23 (40,4)	0.465
Yok	254 (81,7)	138 (54,3)	116 (45,7)	
Yatış bölümü-Covid-19 YBÜ				
Var	33 (10,6)	4 (12,1)	29 (87,9)	<0.001
Yok	278 (89,4)	135 (48,6)	143 (51,4)	
Geçirilmiş intraabdominal cerrahi				
Var	59 (18,97)	27 (45,76)	32 (54,24)	0.127
Yok	252 (81,03)	143 (56,75)	109 (43,25)	
Geçirilmiş abdomen dışı cerrah				
Var	33 (10,61)	16 (48,48)	17 (51,52)	0.451
Yok	278 (89,39)	154 (55,40)	124 (44,60)	
TPN (Total parenteral nutrisyon)				
Var	82 (27,5)	42 (51,22)	40 (48,78)	0.457
Yok	217 (72,5)	123 (56,68)	94 (43,32)	
Candida ile multifokal kolonizasyon				
Var	76 (24,6)	41 (53,95)	35 (46,05)	0.537
Yok	234 (75,4)	129 (55,13)	105 (44,87)	
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı				
Var	266 (86,3)	150 (56,39)	116 (43,61)	0.305
Yok	42 (13,7)	19 (45,24)	23 (54,76)	
Kronik böbrek yetmezliği				
Var	38 (12,22)	17 (44,74)	21 (55,26)	0.190

Yok	273 (87,78)	153 (56,04)	120 (43,96)	
Transplantasyon				
Var	8 (2,57)	3 (37,50)	5 (62,50)	0.323
Yok	303 (97,43)	167 (55,12)	136 (44,88)	
Hematolojik malignite				
Var	26 (8,36)	16 (61,54)	10 (38,46)	0.462
Yok	285 (91,64)	154 (54,04)	131 (45,96)	
Solid tümör				
Var	46 (14,79)	22 (47,83)	24 (52,17)	0.313
Yok	265 (85,21)	148 (55,85)	117 (44,15)	
DM (Diabetes mellitus)				
Var	87 (27,97)	44 (50,57)	43 (49,43)	0.367
Yok	224 (72,03)	126 (56,25)	98 (43,75)	
HT (Hipertansiyon)				
Var	126 (40,51)	69 (54,76)	57 (45,24)	0.977
Yok	185 (59,49)	101 (54,59)	84 (45,41)	
KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)				
Var	33 (10,61)	24 (72,73)	9 (27,27)	0.027
Yok	278 (89,39)	146 (52,52)	132 (47,48)	
KAH (Koroner arter hastalığı)				
Var	48 (15,43)	20 (41,67)	28 (58,33)	0.049
Yok	263 (84,57)	150 (57,03)	113 (42,97)	
SVO (Serebro vasküler olay)				
Var	50 (16,08)	22 (44,00)	28 (56,00)	0.098
Yok	261 (83,92)	148 (56,70)	113 (43,30)	
Septik şok				
Var	142 (45,8)	109 (76,76)	33 (23,24)	<0.001
Yok	168 (54,2)	61 (36,31)	107 (63,69)	
Nötropeni				
Var	25 (8,04)	17 (68,00)	8 (32,00)	0.162
Yok	286 (91,96)	153 (53,50)	133 (46,50)	
Muhtemel odak				
Bilinmiyor	148 (47,74)	85 (57,43)	63 (42,57)	0.867
Batın	5 (1,61)	2 (40,00)	3 (60,00)	
Kateter	80 (25,81)	41 (51,25)	39 (48,75)	
Solunum	11 (3,55)	6 (54,55)	5 (45,45)	
İdrar	66 (21,29)	36 (54,55)	30 (45,45)	
Persiste Kandidemi				
Var	41 (17,45)	18 (43,90)	23 (56,10)	0.992
Yok	194 (82,55)	85 (43,81)	109 (56,19)	
Antifungal altında yeni gelişen kandidemi?				
Evet	26 (8,52)	15 (57,69)	11 (42,31)	0.887
Hayır	279 (91,48)	154 (55,20)	125 (44,80)	

Başlangıç ampirik tedavide ekinokandin kullanımı				
Var	197 (63,3)	123 (62,4)	74 (37,6)	0.001
Yok	114 (36,7)	49 (43,0)	65 (57,0)	
Başlangıç ampirik tedavide flukonazol kullanım				
Var	86 (27,7)	29 (33,7)	57 (66,3)	<0.001
Yok	225 (72,3)	143 (63,6)	82 (36,4)	
Kateter				
72 saatten sonra kateteri çekilmiş	71 (23,05)	52 (73,24)	19 (26,76)	0.001
24-72 sa arasında kateteri çekilmiş	18 (5,84)	8 (44,44)	10 (55,56)	
ilk 24 saatte kateteri çekilmiş	69 (22,40)	41 (59,42)	28 (40,58)	
Kateteri yok	150 (48,70)	68 (45,33)	82 (54,67)	
Kateter				
Yok	150 (48,7)	67 (44,7)	83 (55,3)	<0.001
Var	158 (51,3)	104 (65,8)	54 (34,2)	
Eş zamanlı Bakteriyemi				
Var	89 (28,62)	64 (71,91)	25 (28,09)	<0.001
Yok	222 (71,38)	106 (47,75)	116 (52,25)	
Üreme sonrası düzenli kültür takibi				
Evet	232 (75,57)	106 (45,69)	126 (54,31)	<0.001
Hayır	75 (24,43)	62 (82,67)	13 (17,33)	
Üreme sonrası düzenli kültür takibi? (ilk 7 günde ölen hastalar çıkarıldığında)				
Evet	197 (72,4)	76 (38,6)	121 (61,4)	<0.001
Hayır	75 (27,6)	59 (78,7)	16 (21,3)	
Kültür negatifliği sonrası 14 güne tamamlanmış tedavi				
Evet	145 (49,83)	24 (16,55)	121 (83,45)	<0.001
Hayır	146 (50,17)	138 (94,52)	8 (5,48)	
Antifungal duyarlılık çalışılması				
Var	161 (51,77)	75 (46,58)	86 (53,42)	0.003
Yok	150 (48,23)	95 (63,33)	55 (36,67)	
Endokardit				
Bakılmış	77 (24,8)	31 (40,3)	46 (59,7)	0.002
Bakılmamış	234 (75,2)	141 (60,3)	93 (39,7)	

Retinit				
Bakılmamış	10 (3,22)	6 (60,0)	4 (40,00)	0.730
Bakılmış	301 (96,78)	164 (54,49)	137 (45,51)	
Kültür sonuçlarına göre ekinokandinden flukonazole geçiş				
Evet	15 (41,67)	6 (40,00)	9 (60,00)	0.310
Hayır	21 (58,33)	12 (57,14)	9 (42,86)	
İlaca başlama süresi				
İlk 24 saatte	159 (65,4)	81 (50,94)	78 (49,86)	0.525
24-48 saat	63 (25,9)	30 (47,62)	33 (52,38)	
48 saat üstü	21 (8,7)	13 (61,9)	8 (38,1)	
Candida türleri				
<i>C.albicans</i>	132 (46,0)	71 (53,8)	61 (46,2)	0.327
<i>C.auris</i>	17 (5,9)	10 (58,9)	7 (41,2)	
<i>C.glabrata</i>	41 (14,3)	22 (53,7)	19 (46,3)	
<i>C.parapsilosis</i>	58 (20,2)	26 (44,8)	32 (55,2)	
<i>C.tropicalis</i>	39 (13,6)	26 (66,7)	13 (33,3)	

Pearson Chi Square test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 5'de hastalara ait önemli klinik verilerin median (min-max) değerleri özetlenmiştir.

Tablo 5: Hastalara ait önemli klinik verilerin median değerleri

Değişkenler	n	Median (min-max)
Yaş	311	63 (18-95)
Equal Candida Skoru	288	13 (6-22)
Leon skor	298	2 (0-5)
Hastanede kalma süresi	310	26 (1-78)
Tedavi öncesi CRP	310	127 (2-440)
Tedavi öncesi prokalsitonin	302	0,96 (0,02-101)
Tedavi sonrası CRP	115	68 (2-413)
Tedavi sonrası prokalsitonin	108	0,32 (0,03-100)
Toplam antifungal süresi	289	14 (0-78)
İlaca başlama süresi	243	0 (0-61)
Ne kadar sürede negatif	227	4 (0-67)

(CRP: C reaktif protein)

Tablo-6'da Tablo-5'te belirtilen klinik parametrelerin 30 günlük mortalite üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. ECS ($p < 0.001$), Leon skoru ($p < 0.001$), hastanede kalış süresi ($p = 0.047$), tedavi öncesi CRP ($p = 0.004$), tedavi öncesi prokalsitonin

($p<0.001$) ve toplam antifungal süresi mortal seyreden grup ile hayatta kalan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. ECS ve toplam antifungal süresi mortalitesi olanlarda daha düşük bulunmuştur. Leon skor, hastanede kalış süresi, tedavi öncesi CRP, tedavi öncesi prokalsitonin değerleri ise mortalitesi olanlarda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6: Tablo-5’te belirtilen klinik parametrelerin 30. Gün mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	30. gün mortalite		
	Yok Median (min- max)	Var Median (min- mx)	
Yaş	63 (19-90)	64 (18-95)	0.850
Equal Candida Skoru	15 (8-22)	12 (6-20)	<0.001
Leon skor	1 (0-5)	2 (0-5)	<0.001
Hastanede kalma süresi	18 (1-191)	22,5 (1-126)	0.047
Tedavi öncesi CRP	116,0 (2,0-326,0)	136,0 (5,0-440,0)	0.004
Tedavi öncesi prokalsitonin	0,6 (0,0-100,0)	1,4 (0,0-100,0)	<0.001
Tedavi sonrası CRP	70,0 (2,0-413,0)	66,5 (3,0-208,0)	0.855
Tedavi sonrası prokalsitonin	0,3 (0,0-100,0)	0,3 (0,0-9,0)	0.665
Toplam antifungal süresi	18,0 (0,0-78,0)	7,0 (0,0-34,0)	<0.001
İlaça başlama süresi	2 (0-11)	2 (0-6)	0.197
Kan kültürü negatifliği için geçen gün sayısı	4 (0-67)	3 (1-15)	0.652
Kan kültürünün kaçınıcı gününde kandidemi gelişti?	2,0 (0-5)	2,0 (0-6)	0.408

(CRP: C reaktif protein)

Mann Whitney U test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Equal Candida skoru ile Leon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0.103$ $p=0.088$).

30.gün mortalitesi olanlarda Equal Candida skoru ile Leon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0.007$ $p=0.930$).

30.gün mortalitesi olmayanlarda Equal Candida skoru ile Leon skor arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0.023$ $p=0.800$).

Tablo 7: Septik şoku olan hastalarda tedavi öncesi CRP ve prokalsitonin değerlerinin önemi

	Septik şok		
	Yok Median (min- max)	Var Median (min- mx)	
Tedavi öncesi CRP	118,5 (2,0-384,0)	145,0 (5,0-440,0)	0.005
Tedavi öncesi prokalsitonin	0,6 (0,1-100,0)	2,2 (0,1-100,0)	<0.001

Mann Whitney U test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7’de görüldüğü gibi tedavi öncesi CRP ($p=0.005$), tedavi öncesi prokalsitonin ($p<0.001$) septik şok grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Tedavi öncesi CRP ve tedavi öncesi prokalsitonin değerleri septik şok olanlarda daha yüksek bulunmuştur.

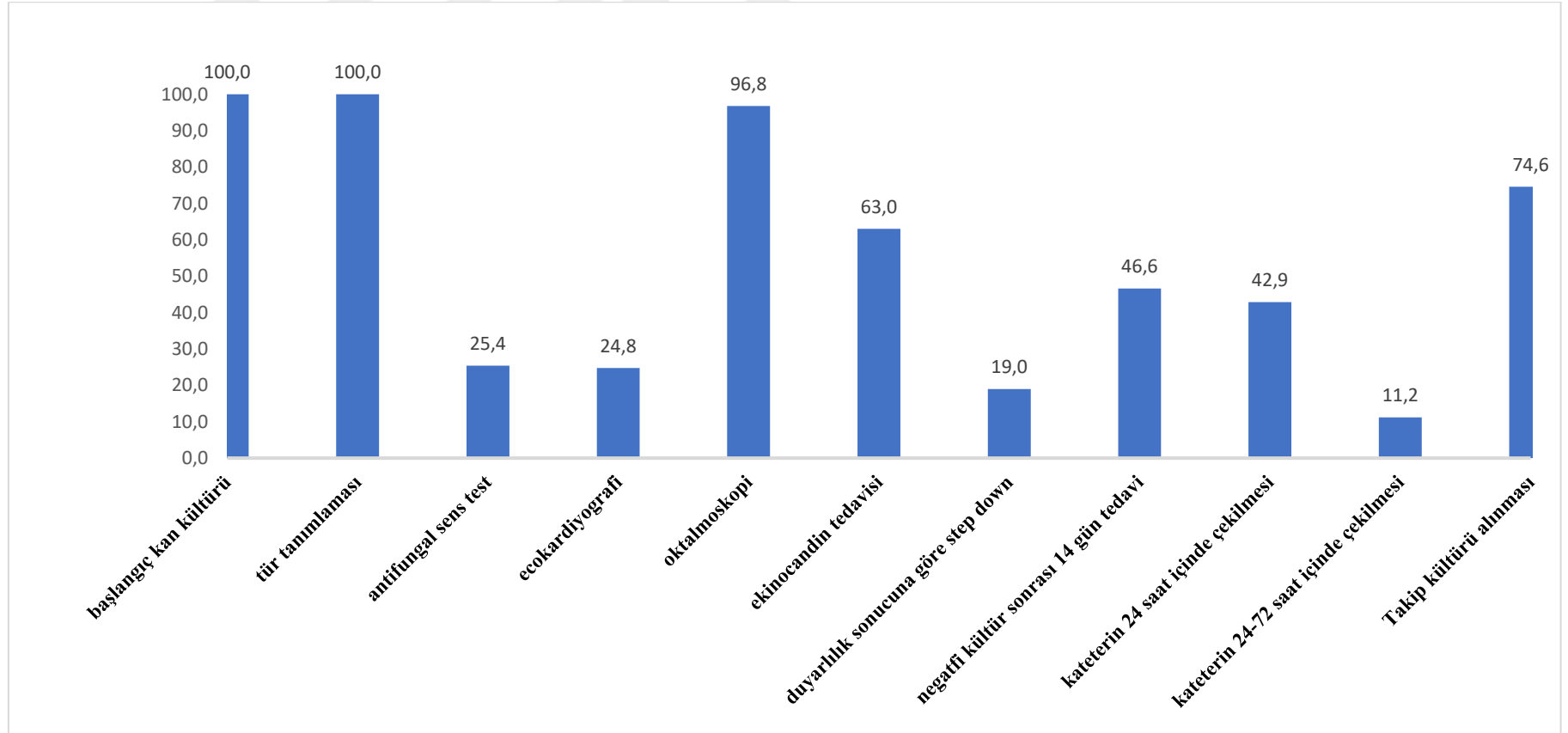
Tablo 8: Bakteriyemi eşlik eden vakalarda tedavi öncesi CRP ve prokalsitonin değerlerinin önemi

	Bakteriyemi		
	Yok Median (min- max)	Var Median (min- mx)	
Tedavi öncesi CRP	120,0 (2,0-444,0)	147,5 (2,0-440,0)	0.004
Tedavi öncesi prokalsitonin	0,7 (0,1-100,0)	2,2 (0,1-100,0)	<0.001

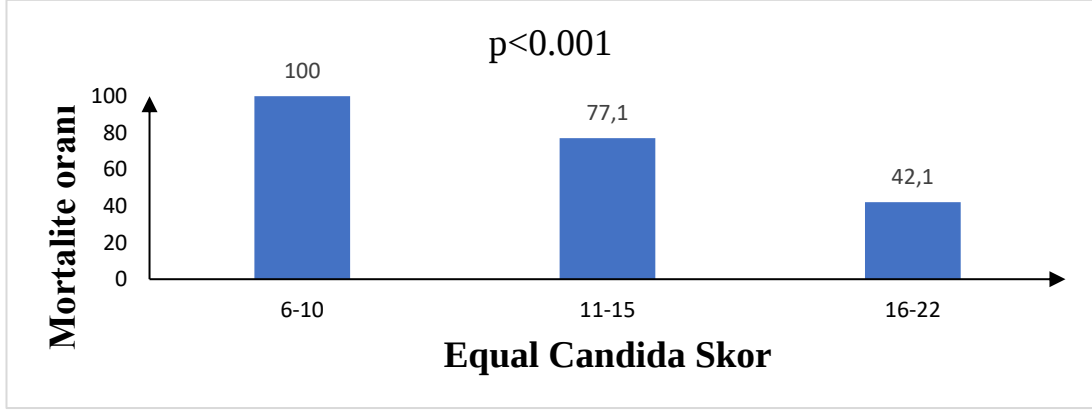
Mann Whitney U test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 8’de görüldüğü gibi tedavi öncesi CRP ($p=0.004$), tedavi öncesi prokalsitonin ($p<0.001$) bakteriyemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Tedavi öncesi CRP ve tedavi öncesi prokalsitonin değerleri bakteriyemi olanlarda daha yüksek bulunmuştur.

Şekil 8: Kandidemili hastalarda kandidiyaz rehber önerilerine uyum oranları

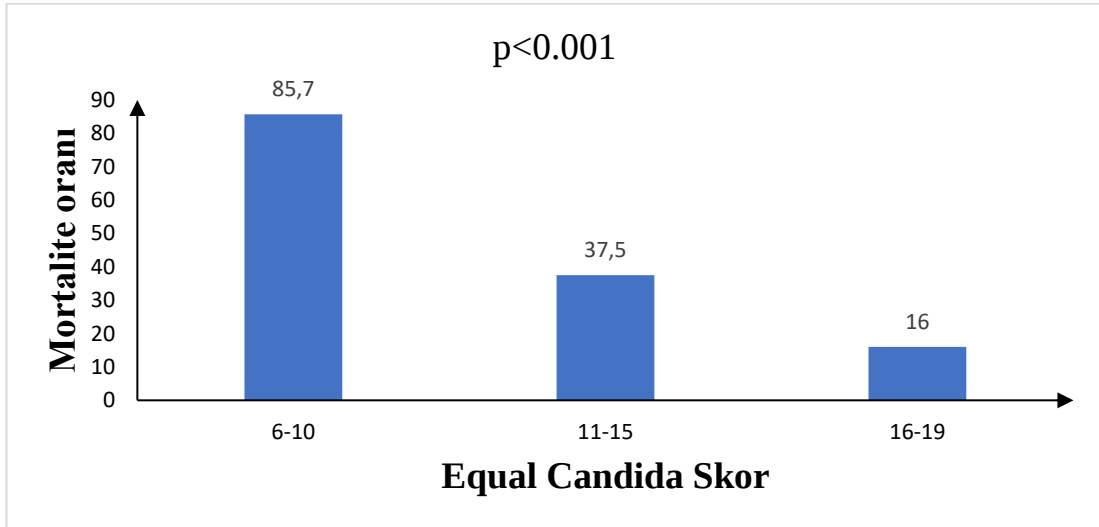


Şekil 9: Santral venöz kateteri olan kandidemili hastalarda ECS ile mortalite oranları arasındaki ilişki



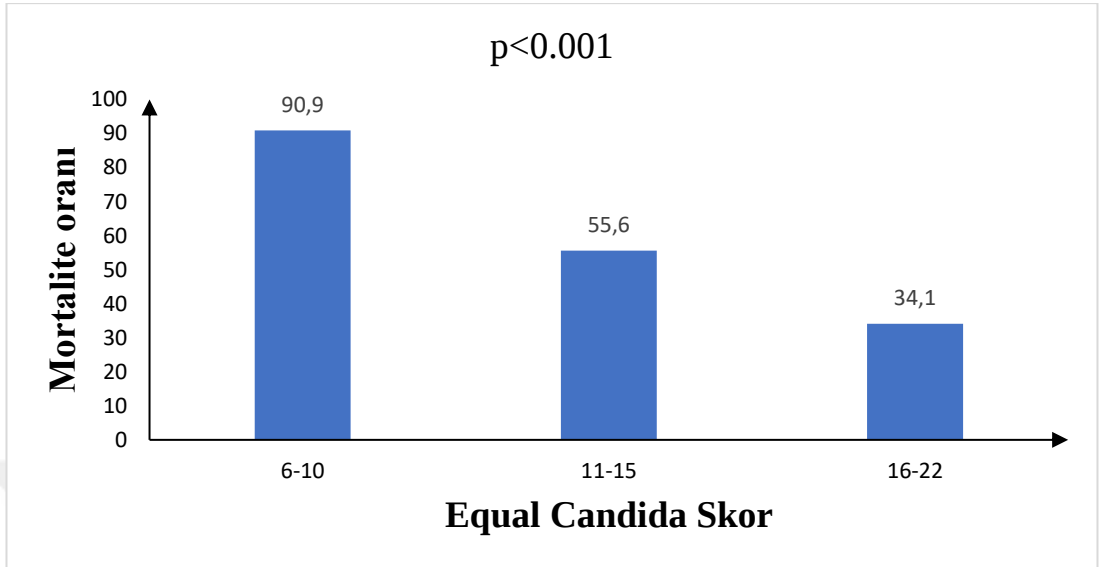
Santral venöz kateteri olan kandidemili hastalarda ECS ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Şekil 10: Santral venöz kateteri olmayan kandidemili hastalarda ECS ile mortalite oranları arasındaki ilişki



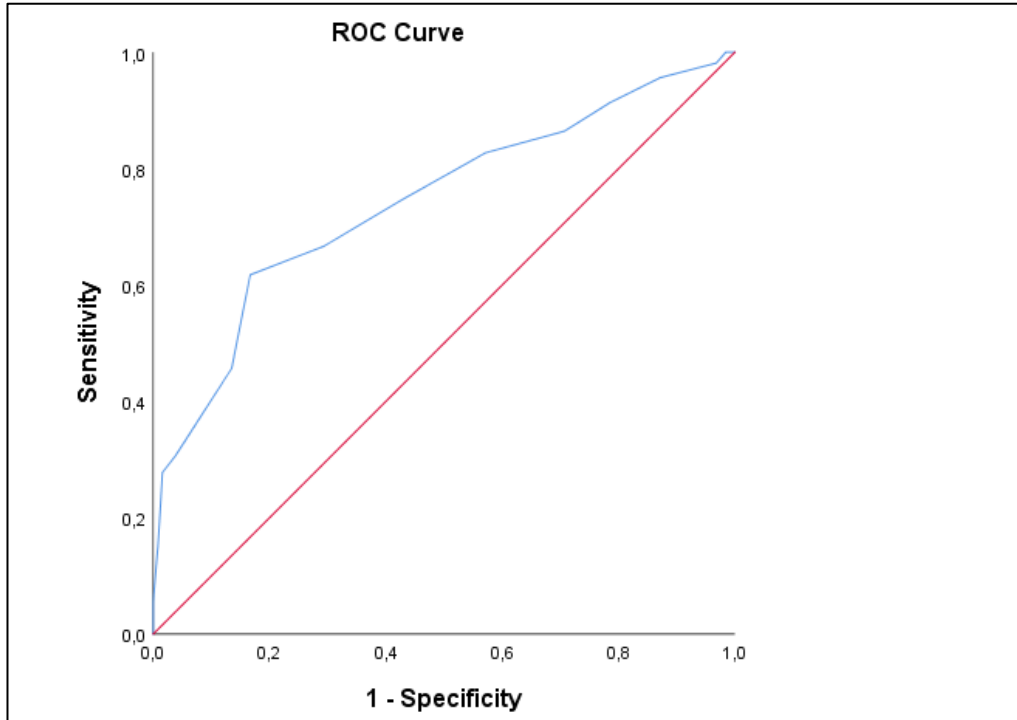
Santral venöz kateteri olmayan kandidemili hastalarda ECS ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Şekil 11: Tüm kandidemili hastalarda ECS ile mortalite oranları arasındaki ilişki



Tüm kandidemili hastalarda ECS ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Şekil 12: ECS Değerlerinin Mortaliteyi Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerine ait ROC eğrisi



Tablo 9: ECS Değerlerinin Mortaliteyi Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Sınır değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
Equal Candida Skoru	0.742	0.686-0.799	≤13,50	66,7	70,1	<0.001

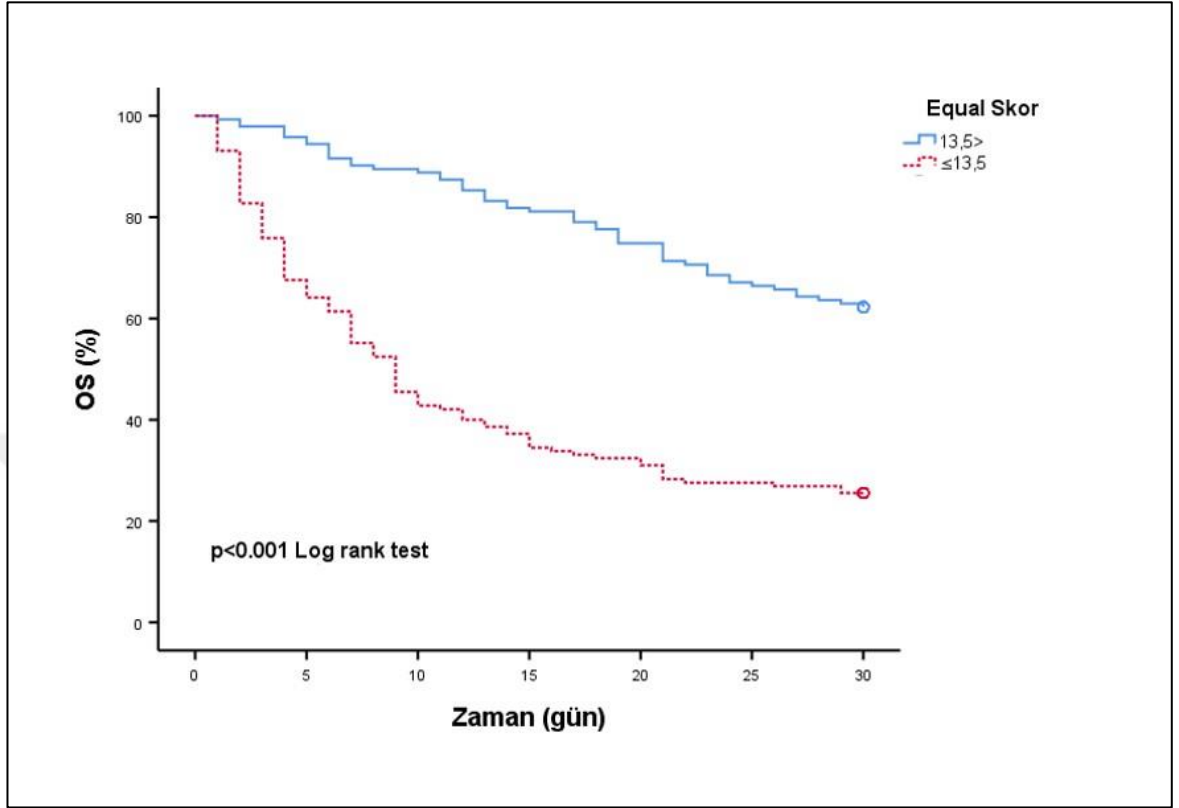
AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

Tablo 9’da görüldüğü gibi Equal Candida skor değerlerinin mortaliteyi ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,742 (%95[CI], 0.686-0.799)’dir. Mortalite tanısında ≤13,50 sınır değerindeki ECS’nin duyarlılığı %66,7 özgüllüğü ise %70,1’dir.

Tablo 10: Equal Candida Skoru için optimal AUC sınır değerleri

Equal Candida skoru	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
5,0000	0,000	1,000
6,5000	0,049	1,000
7,5000	0,056	1,000
8,5000	0,148	0,992
9,5000	0,278	0,984
10,5000	0,309	0,960
11,5000	0,457	0,865
12,5000	0,617	0,833
13,5000	0,667	0,706
14,5000	0,747	0,571
15,5000	0,827	0,429
16,5000	0,864	0,294
17,5000	0,914	0,214
18,5000	0,957	0,127
19,5000	0,981	0,032
20,5000	1,000	0,016
21,5000	1,000	0,008
23,0000	1,000	0,000

Şekil 13: Equal Candida Skor gruplarının sağ kalım üzerine etkisi: Kaplan Meier eğrisi



(OS: Overall Survival)

Tablo 11: Hastalara ait sürvi karşılaştırması

Sürvi (gün)	Median (%95 CI)	p
Genel	23,00 (17,24-28,76)	
Equal Candida Skoru		
>13,5	- (-)	<0.001
≤13,5	9,00 (7,04-10,95)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 11’de görüldüğü gibi genel median sürvi 23 gün (%95 CI: 17,24-28,76) olarak tespit edildi.

ECS >13,5 olan grupta median sürvi erişilemezken ECS ≤ 13,5 olan grupta median sürvi 9 gün (%95 CI: 7,04-10,95) olarak tespit edildi.

Tablo 12: Tek değişkenli analizde mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunan Equal skoru parametrelerinin çok değişkenli analizi

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	OR (%95CI)	p	OR (%95CI)	p
Kültür negatifliği sonrası 14 güne tamamlanmış tedavi : Hayır	0.06 (0.03-0,11)	<0.001	0.09 (0.49-0,19)	<0.001
Düzenli kültür: Hayır	0.24 (0.13-0,45)	<0.001	0.75 (0.31-1,83)	0.537
Antifungal duyarlılık: Yok	0.51 (0.31-0,79)	0.003	0.82 (0.42-1,61)	0.580
Equal Candida Skoru >13,50)	4.81 (2.90-7,96)	<0.001	4.79 (2.14-10,69)	<0.001
Santral venöz kateter: ilk 24 saatte kateteri çekilmiş		0.001		<0.001
Santral Venöz kateter yok	0.43 (0.23-0,77)	0.005	0.12 (0.04-0,30)	<0.001
24-72 saatler arasında kateteri çekilmiş	0.53 (0.18-1,52)	0.240	0.29 (0.06-1,30)	0.107
72 saatten sonra kateteri çekilmiş	1.27 (0.62-2,58)	0.510	0.19 (0.07-0,55)	0.002

$R^2=0.51$, -2 Log likelihood=255,43

Tablo 12’de görüldüğü gibi tek değişkenli analizler sonucunda; kültür negatifliği sonrası tedavinin 14 güne tamamlanması, düzenli kültür alımı, antifungal duyarlılık çalışılması, ECS ve santral venöz kateter değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler Multivariate (Çok değişkenli) lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Multivariate lojistik regresyon modeli sonucuna göre $ECS \leq 13,50$ olmasının mortalite açısından riski arttırdığı belirlenmiştir (OR:4.79 %95 CI: 2.14-10.69; $p<0.001$), ancak kültür negatifliği sonrası tedavinin 14 güne tamamlanmış olmasının (OR:0.09, %95CI:0.49-0,19; $p<0.001$), santral venöz kateter olmamasının (OR:0.12, %95CI:0.04-0,30; $p<0.001$) ve 72 saat sonra kateterin çekilmesinin

(OR:0.19, %95CI:0.07-0,55;p=0.002) mortalite açısından riski azalttığı belirlenmiştir.

Modeldeki değişkenlerin mortaliteyi belirleyen faktörlerden %51'ini açıkladığı belirlenmiştir ($R^2=0.51$).

Tablo 13: Tek değişkenli analizde mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunan klinik parametrelerin çok değişkenli analizi

Univariate			Multivariate	
Değişkenler	OR (%95CI)	p	OR (%95CI)	p
Servis: YBÜ	0.35 (0.22-0,55)	<0.001	1.37 (0.52-3,60)	0.514
Septik şok: Yok	3.78 (2.34-6,12)	<0.001	1.69 (0.68-4,21)	0.254
Kateter: ilk 24 saatte kateteri çekilmiş		0.001		<0.001
Kateter yok	0.43 (0.23-0,77)	0.005	0.88 (0.03-0,25)	<0.001
24-72 sa arasında kateteri çekilmiş	0.53 (0.18-1,52)	0.240	0.13 (0.02-0,79)	0.028
72 saatten sonra kateteri çekilmiş	1.27 (0.62-2,58)	0.510	0.12 (0.03-0,40)	0.001
Düzenli kültür: Hayır	0.24 (0.13-0,45)	<0.001	0.98 (0.32-1,60)	0.972
Kültür negatifliği sonrası 14 güne tamamlanmış tedavi : Hayır	0.06 (0.03-0,11)	<0.001	0.14 (0.06-0,36)	<0.001
Antifungal duyarlılık: Yok	0.51 (0.31-0,79)	0.003	0.72 (0.32-1,60)	0.430
Eş zamanlı bakteriyemi: Yok	2.15 (1.28-3,62)	0.004	1.14 (0.48-2,69)	0.760
Antifungal süre	0.80 (0.76-0,84)	<0.001	0.84 (0.79-0,89)	<0.001
Equal Candida skoru: >13,50	4.81 (2.90-7,96)	<0.001	2.72 (1.10-6,72)	0.030

$R^2=0.66$, -2 Log likelihood=191,42

Tablo 13’de görüldüğü gibi tek değişkenli analizler sonucunda; servis, septik şok, kültür negatifliği sonrası 14 güne tamamlanmış tedavi, düzenli kültür alımı, antifungal duyarlılık, Equal Candida skoru, eş zamanlı bakteriyemi ve kateter değişkenleri

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler multivariate (Çok değişkenli) lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Multivariate lojistik regresyon modeli sonucuna göre Equal Candida skoru $\leq 13,50$ olmasının mortalite açısından riski arttırdığı belirlenmiştir (OR:2.72 %95 CI: 1.10-6.72; $p=0.030$). Ancak tedavinin tamamlanmasının (OR:0.14, %95CI:0.06-0.36; $p<0.001$), kateter olmamasının (OR:0.88, %95CI:0.03-0.25; $p<0.001$), 24-72 saat arasında kateter çekilmesinin (OR:0.13, %95CI:0.02-0.79; $p=0.028$), 72 saat sonra kateterrin çekilmesinin (OR:0.12, %95CI:0.03-0.40; $p=0.001$) ve anti fungal sürenin artmasının (OR:0.84, %95CI:0.79-0.89; $p<0.001$) mortalite açısından riski azalttığı belirlenmiştir.

Modeldeki değişkenlerin mortaliteyi belirleyen faktörlerden %66'sını açıkladığı belirlenmiştir ($R^2=0.66$).

5. TARTIŞMA

Kandidemi ciddi ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olup yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada %72'lere varan ölüm oranları bildirilmiştir [102]. Mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin anlaşılması, kandidemi hastalarının prognozunu iyileştirebilir. Bu nedenle çalışmamızda mortalite üzerine etki eden faktörler araştırılmıştır.

Kandidemi yönetiminin kantitatif bir göstergesi olan Equal Candida Skoru (ECS) tanı, tedavi ve izlem ile ilgili rehber önerilerini içermektedir, bu nedenle ECS yüksekliği rehberlere uyumla ilişkili olup bu skor ile mortalite arasında ilişkinin gösterilmesi hekimlerin kandidemi yönetimi ile ilgili rehberlere olan ilgisini arttırabilir.

Çalışmamızda ECS değerlerinin mortaliteyi ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizi sonucu saptanan AUC değeri oldukça anlamlı bulunmuştur (0,742 (%95[CI], 0.686-0.799). Mortalite tanısında $\leq 13,50$ kesme değerindeki ECS değerlerinin duyarlılığı %66,7, özgüllüğü ise %70,1'dir. ECS $>13,5$ olan hastalar ile $\leq 13,5$ olan hastalar karşılaştırıldığında, ECS $>13,5$ olan hastalarda mortalitenin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Hastalar subgroup analizi olarak kateteri olanlarda ve kateteri olmayanlarda ECS ile mortalite arasındaki ilişki açısından incelendiğinde, her iki gruptaki hastalar için de Equal Candida skorunun >13.5 olan gruplarda mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$).

Hoenigl, M ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan çok uluslu gözlemsel bir çalışmada 632 kandidemi olgusu değerlendirildiğinde çok değişkenli analizde ilk 7 gün içerisinde ölen hastalar çıkarıldığında bile ECS'nin mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (Adjusted hazard ratio: 1.08 [%95CI 1.04-1.11; $p<0.0001$]) [103]. Bir başka çok merkezli, retrospektif bir çalışmada 384 kandidemi hastası incelenmiş, ortalama ECS'nin 30 günlük sağkalımı olanlarda 8.91 ± 3.42 , sağ kalımı olmayanlarda ise 8.10 ± 2.94 olarak saptanmıştır. ECS 'nin sağkalımı olanlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) [104]. Yine 2021 yılına ait 223 kandidemi hastasını içeren başka bir retrospektif çalışmada ortalama ECS, 30 günlük sağkalımı olanlarda olmayanlara göre anlamlı

derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0.017$) [105]. Benzer şekilde 2022 yılında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında 160 *C. tropicalis* kandidemisi olan hastada median ECS 8 bulunmuş olup ECS'nin mortalitenin tahmin edilmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (hazard ratio: 0,75) [106]. Başka bir tek merkezli retrospektif çalışmada 142 kandidemi hastasında 30 günlük mortalitesi olanlar ile olmayanlar arasında ECS açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sağ kalımı olanlarda 11.8 ± 3.82 , sağ kalımı olmayanlarda 11.03 ± 4.59 , $p=0.256$) [107]. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak örneklem sayısının küçük olması anlamlı fark saptanmamasının sebebi olabilir. ECS ile mortalite ilişkisini araştıran diğer çalışmalara bakıldığında hasta sayısı fazla olan çalışmalar ECS'nin hem kateteri olan hem de kateteri olmayan hasta gruplarında mortalite tahmininde kullanılabileceğini göstermiştir. Kandidemi tanısı konulduktan sonra özellikle ilk hafta içinde kaybedilen hastaların mortal seyreden grupta ECS'nin düşük olmasına sebep olabileceğinden çalışmamızda ilk 7 gün içerisinde ölen hastalar çıkarıldığında, kalan 209 kandidemi hastasında sağ kalımı olan hasta grubunda ECS ortalama 15, sağ kalımı olmayan hasta grubunda 13,53 bulunmuş olup ECS'nin hala anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Çalışmamızda ECS parametreleri tek tek analiz edildiğinde kandidemi tedavisinin kan kültürü negatifliği sonrası 14 güne tamamlanması ve hastalarda kateter bulunmamasının azalmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). İDSA 2016 kandidemi yönetim rehberinde tedavi süresi ile ilgili olarak herhangi bir sistem tutulumu olmayan izole kandidemi hastalarında tedavi başladıktan sonraki ilk kan kültür negatifliğinden sonra 14 gün daha antifungal verilir tedavinin sonlandırılması önerilmektedir [41]. Bizim çalışmamızda rehber bilgisi ile orantılı olarak tedavisi kültür negatifliği saptandıktan sonra 14 güne tamamlanan hastaların %16'sı mortal seyrederken, tedavisi 14 güne tamamlanmayan hasta grubunda mortalite oranı %94 olarak saptanmıştır ($p<0.001$), çok değişkenli analiz sonuçlarına göre tedavinin 14 güne tamamlanması mortalitede azalma ile ilişkisi bulunmuştur (OR:0.09, %95CI:0.49-0,19; $p<0.001$). Hoenigl, M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada, antifungal tedavisi kan kültür negatifliği sonrası 14 güne tamamlanan hastalara göre tamamlanmayan hastalarda mortalitede artış saptanmıştır (adjusted HR: 3.64 (2.62-5.06) , $p<0.0001$) [103]. Çinde 2018'de yapılmış 95

kandidemisi olan YBÜ hastalarını içeren retrospektif bir çalışmada yetersiz tedavi almanın artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=12.084, p= 0.006) [108]. Yakın zamanda yapılmış retrospektif bir çalışmada 223 kandidemi hastasında yapılan tek değişkenli analizde kateteri olan veya olmayan hastalarda antifungal tedavinin 14 güne tamamlanması mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur [105]. Cornely ve arkadaşları tarafından yapılan 100 kandidemi hastasını içeren bir çalışmada tek değişkenli analizde tedavinin kültür negatifliği sonrası 14 güne tamamlanmasının sağ kalımı olanlarda (%47) ile sağ kalımı olmayanlar (%37) arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (p=0.31) [109]. Örneklem sayısı büyük olan çalışmalara bakıldığında tedavinin kültür negatifliği durumunda 14 güne tamamlanmasının mortalitede azalma ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmada anlamlı fark oluşmamasının sebebi örneklem sayısının azlığı dışında, vakaların çoğunun (%70) YBÜ hastası olması ve %96'sının ağır komplikasyonlara ve ciddi komorbid hastalıklara sahip olması olabilir.

Çalışmamızda antifungal tedavi süresi 30 günlük mortalitesi olmayan hastalarda 30 günlük mortalitesi olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p<0.001). Çok değişkenli analizde antifungal tedavinin süresindeki artış mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur (OR:0.84, %95CI:0.79-0.89 p<0.001).

Santral venöz kateter (SVK) varlığı kandidemi için risk faktörü oluşturan durumlardan biri olup kandidemi kaynağının kateter olduğu ve kateterin çekilebildiği durumlarda, santral venöz kateterlerin en kısa sürede çekilmesi önerilmektedir [41]. Çalışmamızda kateteri olan hastalarda mortalite oranı %65,8 iken kateteri olmayan hasta grubunda %44,7 bulunmuştur (p<0.001). Kateteri olan hastalarda kateter çekilme zamanlarına göre mortalite oranlarına bakıldığında ilk 24 saatte kateteri çekilen hastalarda mortalite oranı %59 iken 72 saatten sonra kateteri çekilen hastalarda mortalite oranı %73 bulunmuştur (p=0.001). Çok değişkenli analizde ise SVK yokluğu kandidemili hastalarda mortaliteyi azaltan bir faktör olarak tespit edilmiştir (p<0.001), ayrıca kateterin 24 saat içerisinde çekildiği vakalarla kıyaslandığında 72 saatten sonra kateterin çekilmesi mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur (p=0.002) Hoenigl, M ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan çok uluslu, gözlemsel bir çalışmada 632 kandidemi hastası incelenmiş, kateteri ilk 24

saat içerisinde çekilen hastalarda ve kateteri 24-72 saat arasında çekilen hastalar ile çekilmeyen hastalarda mortalite açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [103]. Nucci ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmış olan çok merkezli, çift-kör, randomize, kontrollü çalışmada 842 kandidemi hastasında kateterin erken (kandidemi tanısı sonrası 24-48 saat içerisinde) çekilmesinin çok değişkenli analizde 28 günlük veya 42 günlük mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (sırasıyla $p=0.27$, $p=0.20$) [110]. Kateter çekim zamanının mortalite üzerine etkisi araştıran retrospektif kohort çalışmasında 285 kandidemi hastası incelenmiş, SVK'in herhangi bir zamanda çekilmesinin mortalitede azalma ile ilişkili olduğu ($p<0.001$) saptanmışken SVK'in erken (tanıdan sonraki 48 saat içerisinde) çekilmesinin mortalitede azalma ile ilişkili olmadığı ($p=0.07$) saptanmıştır [111]. Kandidemili hastalarda ECS'nin mortalite tahmininde etkinliğini araştıran retrospektif bir çalışmada 384 kandidemi hastası incelenmiş, tek değişkenli analizde kateter çekilmesinin mortalite azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0.008$), aynı şekilde kateterin kalmasının da mortalitede artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Çok değişkenli analizde ise kateter çekilmesinin mortalite üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi görülmezken kateterin çekilmemesinin mortalitede artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (OR: 5.41, $p=0.001$) [104]. Başka bir retrospektif çalışmada 100 kandidemi vakası incelenmiş, 30. günde mortalitesi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında kateterin herhangi bir zamanda çekilmesinin mortalite ile ilişkili olmadığı saptanmıştır [109]. Sonuç olarak kateter çekilmesinin mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı mevcut çalışmalar göz önüne alındığında kandidemili hastalarda kateterin olmamasının ve genel olarak kateterin herhangi bir zamanda çekilmesinin mortalitede azalma ile ilişkili olduğu, kateterin çekilme zamanının mortalite üzerine etkisi içinse sonuçların çelişkili olduğu söylenebilir. Kateterin erken çekilmesinin geç dönemde çekilmesine göre mortalite açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturup oluşturmayacağını öğrenmek için hastaların randomize edildiği, klinik ciddiyetlerinin benzer olduğu, benzer antifungal duyarlılık profiline sahip *Candida* cinslerinin etken olduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kandidemi vakalarında organ tutulumu olmaksızın izole kan kültür pozitifliği olan durumlarda negatif kan kültürü sonrası antifungal tedavinin 14 güne tamamlanması önerildiğinden hem tedavi süresini belirlemek hem de tedavi yanıtını

görmek amacıyla İDSA 2016 rehberinde 24-48 saat aralıklarla takip kültürlerinin alınması önerilmiştir [41]. Bizim çalışmamızda takip kültürü alınan hastaların mortalitesi %45,69 iken takip kültürü alınmayan hastalarda mortalite oranı %82,67 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Çok değişkenli analizde ise mortalite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.537$). Japonyada yapılan 289 kandidemi vakasını içeren retrospektif, çok merkezli bir çalışmada düzenli kültür alımının azalmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Adjusted odds ratio: 0.38, $p=0.005$) [112]. Türkiyede yapılmış 163 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada takip kültürlerinin alınmasının mortalite açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir (Adjusted OR: 0,3 $p=0.012$) [113]. Hoenigl, M ve arkadaşları tarafından yapılan 632 kandidemi hastasını içeren gözlemsel çalışmada düzenli kültür alınan hastalar ile alınmayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.16$) [103]. Sonuç olarak düzenli kültür alımının hem bizim çalışmamızda çok değişkenli analiz sonucunda hem de 632 kandidemi vakasını içeren gözlemsel çalışmada mortalite üzerine koruyucu etkisi olmasa bile tedavi süresini belirlemesi açısından kültür negatifliğini görmemiz gerektiğinden kandidemili hastalarda mutlaka kan kültürlerinin alınması gerekmektedir.

Septik şok tanısı olan kandidemi hastalarında çalışmamızda mortalite oranı %76,76 iken septik şok kliniği olmayan kandidemi hastalarında mortalite oranı %36,31 bulunmuştur ($p<0.001$). Çok değişkenli analizde ise mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.254$). Bassetti ve arkadaşları tarafından 2019da yayınlanmış çok uluslu, retrospektif bir çalışmada 330 kandidemi hastası incelenmiş, septik şok varlığı hem tek değişkenli analizde ($p<0.001$) hem de çok değişkenli analizde (OR: 2.12 (1.24–3.63) $p=0.006$) artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [114]. Prospektif çok merkezli bir çalışmada septik şok varlığı kandidemi hastalarında hem YBÜ’nde hem de servislerde yatan hastalar için mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (YBÜ hastalarında OR:4,09; Servis hastalarında OR:8,70; Tüm hastalarda OR:6,80) [115]. Başka bir prospektif kohort, tek merkezli çalışmada 130 kandidemi hastası incelenmiş, septik şok tablosunda olan hastaların olmayanlara göre mortalite riskinin 14.88 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.001$) [116]. Poissy ve arkadaşları tarafından yapılmış retrospektif bir çalışmada 223 kandidemi olgusu incelenmiş, sağ kalımı olan hastalarda septik şok %19.3 oranında görülürken sağ

kalımı olmayan hasta grubunda %60.6 oranında saptanmış olup ($p < 0.001$) çok değişkenli analiz sonucunda septik şok varlığı mortalitede artış ile ilişkili saptanmıştır (OR: 4.242, $p=0.002$) [105]. Bir çok çalışmada ön görüleceği üzere septik şok kliniğinde olan hastalarda mortalitede anlamlı artışın görülmesi İDSA 2016 rehberinde de olduğu gibi septik şok kliniği olan hastalarda kandidemi tedavisinde fungisidal etkisi olan ekinokandin grubu ajanların neden azol türevleri ile kıyaslandığında ilk tercih olarak önerildiği konusunda bize fikir verebilir.

Klinik çalışmalar invaziv kandidiyazis tedavisinde, özellikle de septik hastalarda flukonazole göre ekinokandinlerin etkinliğinin üstün olduğunu gösterse de [117] bizim çalışmamız muhtemelen birçok karıştırıcı faktörün de etkisiyle ekinokandinlerin ampirik başlanmasının kandidemi üzerinde yararlı bir etkisini gösterememiş, ek olarak ampirik flukonazol başlanması tek değişkenli analizde mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0.001$). Ağır vakalarda ekinokandin, hafif vakalarda flukonazol seçilmesinin bunda payı olabilir. De Rosa, F.G. ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanmış tek merkezli, retrospektif bir çalışmada 670 kandidemi hastası incelenmiş, flukonazol ve kaspofungin arasında ampirik başlanmış tedavinin mortalite üzerine etkisi olmadığı ancak kesin tedavide flukonazolle karşılaştırıldığında ekinokandin tedavisi ile mortalitede anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür (%39 vs %11.7; $p=0.0289$) [118]. Başka bir prospektif kohort, tek merkezli çalışmada 130 kandidemi hastası incelenmiş, başlangıçta ampirik olarak verilmiş flukonazol grubu ile ekinokandin grubunda mortalite açısından anlamlı farklılık bulunmadığı görülmüştür ($p=0.65$) [116]. Huang ve arkadaşları tarafından yapılmış 384 kandidemi hastasını içeren retrospektif bir çalışmada ampirik olarak başlanmış ekinokandin tedavisi ile flukonazol tedavisi arasında mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. [104]. Yakın zamanda yapılmış çok uluslu gözlemsel bir çalışmada 632 kandidemi olgusu incelenmiş, bu çalışmada tek değişkenli analizde ampirik ekinokandin başlanmasının mortalitede azalma ile ilişkili olduğu (HR: 0.55, $p < 0.0001$), çok değişkenli analizde ise mortalite ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır ($p=0.26$). Ampirik ekinokandin kullanımı ile alakalı sonuçlar incelendiğinde İDSA 2016 rehberinde önerildiği gibi septik şok hastalarında fungisidal aktivitesi olan bir antifungalın başlanması ve önceden azol türevi kullanımı öyküsü olan bir hastada ekinokandin grubu bir ajanın

başlanması akıllıca olabilir. Ama burada mortalite üzerine en etkisi olacak yaklaşım İDSA 2016 rehberinde önerildiği gibi kanda *Candida* cinsi mantarların üremesi durumunda mutlaka antifungal duyarlılık testi yapılması ve duyarlılık sonucuna göre uygun antifungal ajana geçilmesi olacaktır. Bizim çalışmamızda vakaların sadece %25,4'ünde antifungal duyarlılık çalışılmış olduğundan ampirik antifungal kullanımı hakkında sonuçlarımız yanıltıcı olabilir. Ampirik antifungal kullanımının mortalite üzerine etkisinin değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalarda, çalışmada yer alan tüm hastalara antifungal duyarlılık çalışılması ve de duyarlılık sonuçlarına göre tüm hastalara uygun antifungalın başlanması gerekir. Böylece ampirik başlanan antifungalın mortalite üzerine etkisi hakkında fikir sahibi olunabilir.

Tedavi başlanmadan önce bakılan akut faz reaktanlarının (C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin) mortal seyreden hasta popülasyonunda mortal seyretmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (CRP için $p=0.004$, prokalsitonin için $p<0.001$). Jia, X. Ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayınlanmış 198 kandidemi hastasını içeren retrospektif bir çalışmada prokalsitonin düzeylerinin mortal seyretmeyen kandidemi hastalarında median değeri 1.66 ng/ml (IQR 0.05–189.11) iken mortal seyreden kandidemi hastalarında median değeri 4.96 ng/ml (IQR 0.11–200) olarak saptanmıştır ($p=0.003$). Aynı çalışmada CRP değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştı [119]. Bizim çalışmamızda tanı anında bakılmış olan CRP ve prokalsitonin değerlerinin septik şok ve eş zamanlı bakteriyemisi olanlarda daha yüksek seyretmesi de mortalitenin dolaylı olarak yüksek olmasını açıklamaktadır.

Eş zamanlı bakteriyemi varlığı çalışmamızda mortal seyreden hasta grubunda anlamlı olarak ($p<0.001$) daha yüksek olmasına rağmen çok değişkenli analizde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.760$). Ancak 2020'de yayınlanmış retrospektif bir çalışmada 163 kandidemili hasta incelenmiş, eş zamanlı bakteriyeminin mortalite riskini 2,4 kat arttırdığı gösterilmiştir (Adjusted OR: 2.4, $p=0.03$) [113].

Çalışmamızda serviste yatan hastalarda mortalite oranı %42 iken YBÜ hastalarında %67.7 bulunmuştur ($p<0.001$). Çok değişkenli analizde ise mortalite açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.514$). Yakın zamanda yapılmış çok uluslu, gözlemsel çalışmada 632 kandidemi

olgusu incelenmiş; çok değişkenli analizde YBÜ’de yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre mortalitede artış saptanmıştır ($p<0.0001$) [103]. Başka bir retrospektif çalışmada 198 kandidemi hastası incelenmiş, YBÜ’de yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre mortalitede anlamlı bir artış saptanmıştır (OR: 4.16, $p=0.02$) [119]. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların altta yatan risk faktörleri ve ağırlaştırıcı faktörlerin daha fazla olması mortalitedeki artışı açıklayabilir.

Persiste kandidemisi olan hasta grubu ile kandidemisi persiste etmeyen hasta grubunda mortalite açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.992$). Güney Kore’de 2017 yılında yapılmış bir çalışmada 542 kandidemi olgusunda persiste kandidemisi olan populasyon ile persiste etmeyen grup arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.18$) [100].

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmanın retrospektif olmasından ötürü istenen bazı verilere tüm hastalarda ulaşılamaması, hastaların büyük bir kısmında normalde her kandidemi olgusunda yapılması gereken antifungal duyarlılık testinin yapılmamış olması ve buna bağlı olarak uygun antifungal ajanın belirlenememiş olması, hastalarda kullanılan antifungallerin dozajlarının bilinmemesi (hastaların kilolarının bilinmemesi, bazı hastalarda flukonazol veya vorikonazol dozlarının etkili serum konsantrasyonunun altında kalmış olabilmesi), hastaların klinik ciddiyetlerini ölçecek bir skorlama yapılmamış olmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise tek merkezli olup örneklem sayısı ECS’nin mortalite tahmininde kullanıldığı benzer çalışmalara göre fazla olması, kandidemi hastalarında mortalitenin tahmininde akut faz reaktanı olarak bilinen prokalsitonin ve CRP seviyelerinin önemini araştıran en büyük örneklemeye sahip çalışma olması, kandidemi pozitiflik zamanının mortalite etkisini değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biri olmasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 311 kandidemi hastasındaki 30 günlük mortalite oranı %55 saptanmış olup rehberlere uyumun artması ile birlikte mortalite oranındaki anlamlı azalma dikkati çekmiştir. Rehberlere uyumun kantitatif bir ölçümü olan ECS yüksekliği hem katateri olan hasta grubunda hem de katateri olmayan hasta grubunda mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle hekimlerin rehber önerilerini göz önünde bulundurarak kandidemi hastalarını yönetmeleri mortalitenin azalmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca ECS parametrelerinden birisi olan kültür negatifliği sağlandıktan sonra antifungal tedavinin 14 güne tamamlanması ve bununla ilişkili olarak antifungal tedavi süresindeki artış mortalitede azalma ile ilişkili bulunduğundan kandidemi hastalarında tedavi önerilerine mutlaka uyulması gerekmektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi kataterin erken çekilmesinin mortalite üzerine etkisi net olarak gösterilememiş olup bu konuda literatüre katkı sağlayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Pappas, P.G., et al., *Invasive candidiasis*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. **4**(1): p. 1-20.
2. Bartoletti, M., et al., *A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2018. **24**(5): p. 546. e1-546. e8.
3. Martin-Loeches, I. and A. Perner, *Focus on infection and sepsis in intensive care patients*. Intensive Care Medicine, 2016. **42**(4): p. 491-493.
4. Yang, Y., et al., *Epidemiology, clinical characteristics, and risk factors for mortality of early-and late-onset invasive candidiasis in intensive care units in China*. Medicine, 2017. **96**(42).
5. Blumberg, H.M., et al., *Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study*. Clinical Infectious Diseases, 2001. **33**(2): p. 177-186.
6. Tadeu, L., et al., *Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study*. Mycoses, 2016. **59**(5): p. 296-303.
7. Pfaller, M.A., et al., *Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of Candida in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004–2008*. PloS one, 2014. **9**(7): p. e101510.
8. Azoulay, E., et al., *Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection**. Critical Care Medicine, 2012. **40**(3): p. 813-822.
9. Bailly, S., et al., *Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2015. **191**(10): p. 1139-1146.
10. Timsit, J.-F., et al., *Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS randomized clinical trial*. Jama, 2016. **316**(15): p. 1555-1564.
11. Mellinghoff, S.C., et al., *EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical Candidaemia Management*. Mycoses, 2018. **61**(5): p. 326-330.
12. Lachance, M.-A., et al., *Candida*, in *The Yeasts*. 2011. p. 987-1278.
13. Pfaller, M.A., et al., *Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016*. Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(Suppl 1): p. S79-S94.
14. Pfaller, M., et al., *Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion*. Journal of clinical microbiology, 2010. **48**(4): p. 1366-1377.
15. McCarty, T.P. and P.G. Pappas, *Invasive candidiasis*. Infectious Disease Clinics, 2016. **30**(1): p. 103-124.
16. Kullberg, B.J. and M.C. Arendrup, *Invasive Candidiasis*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(15): p. 1445-1456.
17. Fan, D., et al., *Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits Candida albicans colonization*. Nature medicine, 2015. **21**(7): p. 808-814.

18. Silva, S., et al., *Adherence and biofilm formation of non-Candida albicans Candida species*. Trends in microbiology, 2011. **19**(5): p. 241-247.
19. Peters, B.M., et al., *Candida vaginitis: when opportunism knocks, the host responds*. PLoS pathogens, 2014. **10**(4): p. e1003965.
20. Hacıoglu, M., et al., *Antifungal susceptibilities, in vitro production of virulence factors and activities of ceragenins against Candida spp. isolated from vulvovaginal candidiasis*. Medical Mycology, 2019. **57**(3): p. 291-299.
21. Tulasidas, S., et al., *A study on biofilm production and antifungal drug resistance among Candida species from vulvovaginal and bloodstream infections*. Infection and Drug Resistance, 2018. **11**: p. 2443.
22. Gonçalves, B., et al., *Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors*. Critical reviews in microbiology, 2016. **42**(6): p. 905-927.
23. Paiva, L.C., et al., *Assessment of in vitro biofilm formation by Candida species isolates from vulvovaginal candidiasis and ultrastructural characteristics*. Micron, 2012. **43**(2-3): p. 497-502.
24. Sikora, M., et al., *Czynniki wirulencji grzybów z rodzaju Candida istotne w patogenezie zakażeń występujących u pacjentów żywionych pozajelitowo*. Post. Mikrobiol, 2015. **54**(3): p. 224-234.
25. Nobile, C.J. and A.D. Johnson, *Candida albicans biofilms and human disease*. Annual review of microbiology, 2015. **69**: p. 71-92.
26. Zhu, W. and S.G. Filler, *Interactions of Candida albicans with epithelial cells*. Cellular microbiology, 2010. **12**(3): p. 273-282.
27. Çerikçioğlu, N., *Mantarlarda virulans faktörleri*. Ankem Dergisi, 2012. **26**(2): p. 261-269.
28. Staniszevska, M., et al., *Role of aspartic proteinases in Candida albicans virulence. Part I. Substrate specificity of aspartic proteinases and Candida albicans pathogenesis*. Postępy Mikrobiologii, 2012. **51**(2).
29. Sobel, J.D., *Vulvovaginal candidosis*. The Lancet, 2007. **369**(9577): p. 1961-1971.
30. Vylkova, S. and M.C. Lorenz, *Encounters with mammalian cells: survival strategies of Candida species*. Candida and candidiasis, 2011: p. 261-P1.
31. Talapko, J., et al., *Candida albicans—the virulence factors and clinical manifestations of infection*. Journal of Fungi, 2021. **7**(2): p. 79.
32. Silva, S., et al., *Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance*. FEMS microbiology reviews, 2012. **36**(2): p. 288-305.
33. Gamaletsou, M., et al., *A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies*. Clinical Microbiology and Infection, 2014. **20**(1): p. O50-O57.
34. Abi-Said, D., et al., *The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species*. Clinical Infectious Diseases, 1997. **24**(6): p. 1122-1128.
35. Grabowski, R. and E. Dugan, *Disseminated candidiasis in a patient with acute myelogenous leukemia*. CUTIS-NEW YORK-, 2003. **71**(6): p. 466-468.
36. Sallah, S., et al., *Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non–bone marrow transplant setting: A follow-up study*. Cancer, 2001. **92**(6): p. 1349-1353.
37. Pagano, L., et al., *Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes*. Haematologica, 2002. **87**(5): p. 535-541.
38. van de Veerdonk, F.L., B.-J. Kullberg, and M.G. Netea, *Pathogenesis of invasive candidiasis*. Current opinion in critical care, 2010. **16**(5): p. 453-459.

39. Ascioglu, S., *Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus*. Clin Infect Dis., 2002. **34**: p. 7-14.
40. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(12): p. 1813-1821.
41. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases, 2016. **62**(4): p. e1-e50.
42. Bouza, E. and P. Munoz, *Epidemiology of candidemia in intensive care units*. International journal of antimicrobial agents, 2008. **32**: p. S87-S91.
43. Playford, E.G., et al., *Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp*. Critical care medicine, 2008. **36**(7): p. 2034-2039.
44. Leroy, O., et al., *Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006)*. Critical care medicine, 2009. **37**(5): p. 1612-1618.
45. Muskett, H., et al., *Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review*. Critical care, 2011. **15**(6): p. 1-15.
46. Pittet, D., et al., *Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients*. Annals of surgery, 1994. **220**(6): p. 751.
47. Eggimann, P. and D. Pittet, *Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later*. Intensive care medicine, 2014. **40**: p. 1429-1448.
48. León, C., et al., *A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization*. Critical care medicine, 2006. **34**(3): p. 730-737.
49. Murray, P.R., K.S. Rosenthal, and M.A. Pfaller, *Medical microbiology E-book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
50. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care*. Clinical infectious diseases, 2013. **56**(9): p. 1284-1292.
51. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book: 2-Volume Set*. 2019: Elsevier health sciences.
52. Procop, G.W., et al., *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 2020: Jones & Bartlett Learning.
53. Lass-Flörl, C. and A. Mayr, *Diagnosing invasive fungal diseases—limitations of microbiological diagnostic methods*. Expert Opinion on Medical Diagnostics, 2009. **3**(4): p. 461-470.
54. Ullmann, A., et al., *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases*. Clinical Microbiology and Infection, 2012. **18**: p. 1-8.
55. Mikulska, M., et al., *The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia*. Critical care, 2010. **14**(6): p. 1-14.

56. Karageorgopoulos, D.E., et al., *β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis*. Clinical Infectious Diseases, 2011. **52**(6): p. 750-770.
57. Wheat, L.J., *Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis*. Clinics in chest medicine, 2009. **30**(2): p. 367-377.
58. Tissot, F., et al., *β -Glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture–negative intraabdominal candidiasis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013. **188**(9): p. 1100-1109.
59. Sendid, B., et al., *Combined detection of mannanaemia and anti-mannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic Candida species*. Journal of medical microbiology, 2002. **51**(5): p. 433-442.
60. Lamoth, F., et al., *β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3)*. Clinical infectious diseases, 2012. **54**(5): p. 633-643.
61. Nguyen, M.H., et al., *Performance of Candida real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis*. Clinical infectious diseases, 2012. **54**(9): p. 1240-1248.
62. Mylonakis, E., et al., *T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **60**(6): p. 892-899.
63. Johnson, E.M., *Issues in antifungal susceptibility testing*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2008. **61**(suppl_1): p. i13-i18.
64. Rex, J.H. and M.A. Pfaller, *Has antifungal susceptibility testing come of age?* Clinical infectious diseases, 2002. **35**(8): p. 982-989.
65. Pfaller, M.A., *Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment*. The American journal of medicine, 2012. **125**(1): p. S3-S13.
66. Jones, R.N., *Method preferences and test accuracy of antimicrobial susceptibility testing: updates from the College of American Pathologists Microbiology Surveys Program (2000)*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2001. **125**(10): p. 1285-1289.
67. PA, W., *Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement*. CLSI document M100-S20, 2010.
68. Pfaller, M., et al., *Clinical breakpoints for the echinocandins and Candida revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria*. Drug Resistance Updates, 2011. **14**(3): p. 164-176.
69. Pfaller, M., et al., *Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and Candida: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods*. Drug Resistance Updates, 2010. **13**(6): p. 180-195.
70. Pfaller, M.A., et al., *Clinical breakpoints for voriconazole and Candida spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2011. **70**(3): p. 330-343.
71. Barry, A., et al., *Quality control limits for fluconazole disk susceptibility tests on Mueller-Hinton agar with glucose and methylene blue*. Journal of clinical microbiology, 2003. **41**(7): p. 3410-3412.

72. Pfaller, M., et al., *Quality control limits for voriconazole disk susceptibility tests on Mueller-Hinton agar with glucose and methylene blue*. Journal of clinical microbiology, 2004. **42**(4): p. 1716-1718.
73. Brown, S. and M. Traczewski, *Quality control limits for posaconazole disk susceptibility tests on Mueller-Hinton agar with glucose and methylene blue*. Journal of clinical microbiology, 2007. **45**(1): p. 222-223.
74. Pfaller, M., D. Diekema, and D. Sheehan, *Interpretive breakpoints for fluconazole and Candida revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing*. Clinical microbiology reviews, 2006. **19**(2): p. 435-447.
75. Pfaller, M. and D. Diekema, *Progress in antifungal susceptibility testing of Candida spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012*. Journal of clinical microbiology, 2012. **50**(9): p. 2846-2856.
76. Brown, S.D. and M.M. Traczewski, *Caspofungin disk diffusion breakpoints and quality control*. Journal of clinical microbiology, 2008. **46**(6): p. 1927-1929.
77. Wanger, A., et al., *Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution method for antifungal susceptibility testing: enhanced ability to detect amphotericin B-resistant Candida isolates*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1995. **39**(11): p. 2520-2522.
78. Baker, C.N., et al., *Comparison of the E Test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria*. Journal of clinical microbiology, 1991. **29**(3): p. 533-538.
79. Lozano-Chiu, M., et al., *Detection of resistance to amphotericin B among Cryptococcus neoformans clinical isolates: performances of three different media assessed by using E-test and National Committee for Clinical Laboratory Standards M27-A methodologies*. Journal of Clinical Microbiology, 1998. **36**(10): p. 2817-2822.
80. Espinel-Ingroff, A., *Comparison of three commercial assays and a modified disk diffusion assay with two broth microdilution reference assays for testing zygomycetes, Aspergillus spp., Candida spp., and Cryptococcus neoformans with posaconazole and amphotericin B*. Journal of clinical microbiology, 2006. **44**(10): p. 3616-3622.
81. Espinel-Ingroff, A., *Evaluation of broth microdilution testing parameters and agar diffusion Etest procedure for testing susceptibilities of Aspergillus spp. to caspofungin acetate (MK-0991)*. Journal of clinical microbiology, 2003. **41**(1): p. 403-409.
82. Espinel-Ingroff, A., et al., *Interlaboratory evaluation of Etest method for testing antifungal susceptibilities of pathogenic yeasts to five antifungal agents by using Casitone agar and solidified RPMI 1640 medium with 2% glucose*. Journal of Clinical Microbiology, 1996. **34**(4): p. 848-852.
83. Pfaller, M., A. Espinel-Ingroff, and R. Jones, *Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole*. Journal of Clinical Microbiology, 2004. **42**(10): p. 4577-4580.
84. Pfaller, M., et al., *Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin, and micafungin*. Journal of clinical microbiology, 2008. **46**(7): p. 2155-2159.
85. Cuenca-Estrella, M., et al., *Comparative evaluation of NCCLS M27-A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of Candida species*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002. **46**(11): p. 3644-3647.

86. Espinel-Ingroff, A., et al., *International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of Candida spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole*. Journal of clinical microbiology, 2005. **43**(8): p. 3884-3889.
87. Pfaller, M., et al., *Multicenter comparison of the VITEK 2 yeast susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against Candida spp.* Journal of clinical microbiology, 2007. **45**(3): p. 796-802.
88. Aubertine, C., et al., *Comparative study of the new colorimetric VITEK 2 yeast identification card versus the older fluorometric card and of CHROMagar Candida as a source medium with the new card*. Journal of clinical microbiology, 2006. **44**(1): p. 227-228.
89. Peterson, J.F., et al., *Multicenter comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing caspofungin, micafungin, and posaconazole against Candida spp.* Journal of clinical microbiology, 2011. **49**(5): p. 1765-1771.
90. Bhattacharya, S., S. Sae-Tia, and B.C. Fries, *Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance*. Antibiotics, 2020. **9**(6): p. 312.
91. Veen, M., U. Stahl, and C. Lang, *Combined overexpression of genes of the ergosterol biosynthetic pathway leads to accumulation of sterols in Saccharomyces cerevisiae*. FEMS yeast research, 2003. **4**(1): p. 87-95.
92. Jenks, J.D., et al., *Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy*. Drug design, development and therapy, 2018: p. 1033-1044.
93. Yasu, T., et al., *Effect of cumulative intravenous voriconazole dose on renal function in hematological patients*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2018. **62**(9): p. 10.1128/aac.00507-18.
94. Efimova, S., L. Schagina, and O. Ostroumova, *Investigation of channel-forming activity of polyene macrolide antibiotics in planar lipid bilayers in the presence of dipole modifiers*. Acta Naturae (англоязычная версия), 2014. **6**(4 (23)): p. 67-79.
95. Vermes, A., H.-J. Guchelaar, and J. Dankert, *Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000. **46**(2): p. 171-179.
96. Morrell, M., V.J. Fraser, and M.H. Kollef, *Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2005. **49**(9): p. 3640-3645.
97. Tissot, F., et al., *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients*. haematologica, 2017. **102**(3): p. 433.
98. Fernández-Ruiz, M., et al., *Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in Candida parapsilosis bloodstream infection: a propensity score analysis*. Clinical infectious diseases, 2014. **58**(10): p. 1413-1421.
99. Shankar-Hari, M., et al., *Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 775-787.
100. Kang, S.J., et al., *Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia*. Journal of Infection, 2017. **75**(3): p. 246-253.
101. Newburger, P.E. and D.C. Dale. *Evaluation and management of patients with isolated neutropenia*. in *Seminars in hematology*. 2013. Elsevier.

102. Lamothe, F., et al., *Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **73**(suppl_1): p. i4-i13.
103. Hoenigl, M., et al., *Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study*. The Lancet Infectious Diseases, 2023. **23**(6): p. 751-761.
104. Huang, H.-Y., et al., *Usefulness of EQUAL Candida Score for predicting outcomes in patients with candidaemia: a retrospective cohort study*. Clinical Microbiology and Infection, 2020. **26**(11): p. 1501-1506.
105. Kim, J.H., J.W. Suh, and M.J. Kim, *Epidemiological trends of candidemia and the impact of adherence to the candidemia guideline: six-year single-center experience*. Journal of Fungi, 2021. **7**(4): p. 275.
106. Leepattarakit, T., et al., *EQUAL Candida score, an effective tool for predicting the outcomes of Candida tropicalis candidaemia: A retrospective cohort study*. Mycoses, 2022. **65**(4): p. 473-480.
107. El Zakhem, A., et al., *The utility of EQUAL Candida Score in predicting mortality in patients with candidemia*. Journal of Fungi, 2022. **8**(3): p. 238.
108. Zhao, H., et al., *Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia in intensive care unit*. Zhonghua wei Zhong Bing ji jiu yi xue, 2018. **30**(10): p. 929-932.
109. Cornely, F.B., et al., *Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins*. Mycoses, 2020. **63**(12): p. 1373-1381.
110. Nucci, M., et al., *Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials*. Clinical infectious diseases, 2010. **51**(3): p. 295-303.
111. Nucci, M., et al., *Time of catheter removal in candidemia and mortality*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2018. **22**: p. 455-461.
112. Kato, H., et al., *Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: a multicenter study*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2019. **25**(5): p. 341-345.
113. Muderris, T., et al., *Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A three-year retrospective study*. Journal de Mycologie Médicale, 2020. **30**(3): p. 101008.
114. Bassetti, M., et al., *Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project*. Critical Care, 2019. **23**(1): p. 1-7.
115. Poissy, J., et al., *Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study*. Critical care, 2020. **24**(1): p. 1-11.
116. Murri, R., et al., *Initial antifungal strategy does not correlate with mortality in patients with candidemia*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016. **35**: p. 187-193.
117. Reboli, A.C., et al., *Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(24): p. 2472-2482.
118. De Rosa, F.G., et al., *The Effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards*. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0125149.
119. Jia, X., et al., *Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018. **37**: p. 1717-1724.