



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV KANDİDİYAZİS:
EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE
SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SELİN TEPELİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Leyla TELHAN

İSTANBUL-2023



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV KANDİDİYAZİS:
EPİDEMİYOLOJİSİ, RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİ SEÇENEKLERİ
VE SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SELİN TEPELİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Leyla TELHAN

İSTANBUL-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	iv
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER VE SINIFLANDIRMA	6
2.1. Tarihçe	7
2.2. Hücre Yapısı	7
2.3. Patogenez ve Virulans Faktörleri	11
2.3.1. Adhezyon	11
2.3.2. Biyofilm Oluşturma	11
2.3.3. Çimlenme borusu (Germ Tüp)	12
2.3.4. Dimorfizm (Morfolojik Değişim)	12
2.3.5. Siderofor kullanma	12
2.3.6. Hidrolitik Enzimler	12
2.3.7. Mannoproteinler	13

2.4. İmmunoloji.....	13
2.5. Predispozan Faktörler	14
2.6. Klinik	16
2.6.1. Mukokutanöz Kandida Enfeksiyonları	16
2.6.1.1. Pamukçuk (Akut Psödomembranöz Kandidiyazis, Moniliyazis)...	16
2.6.1.2. Diaper Dermatit	17
2.6.1.3. Paronişya ve Onikomikoz.....	17
2.6.1.4. Akut Atrofik Kandidiyazis (Glossit)	17
2.6.1.5. Candida Özefajiti.....	17
2.6.1.6. Vajinal Kandidiyazis	17
2.6.1.7. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis.....	18
2.6.2. İnvaziv (Sistemik) Kandida Enfeksiyonları	18
2.6.2.1. Kandidemi	18
2.6.2.2. Akut Dissemine (Yaygın) Kandidiyazis.....	19
2.6.2.3. Kronik Dissemine Kandidiyaz (Hepatosplenik kandidiyaz)	19
2.6.2.4. Kardiovasküler Sistem Kandidiyazisi	19
2.6.2.5. Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi	20
2.6.2.6. Pulmoner Kandidiyazis.....	20
2.6.2.7. Üriner Sistem Kandidiyazisi.....	20
2.6.2.8. İntraabdominal kandidiyazis.....	20
2.7. Tanı.....	21
2.7.1. Mikroskopik İnceleme.....	21
2.7.2. Kültür	21

2.7.3 Serolojik Testler	22
2.7.3 Moleküler Testler	23
2.8. Tedavi.....	23
2.8.1. Polienler.....	23
2.8.2. Azoller	24
2.8.3. Ekinokandinler	25
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Hastaların Seçimi ve Tanımlar	25
3.2. Mikrobiyolojik Yöntem	26
3.3. İstatistik.....	27
4. BULGULAR.....	27
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	27
4.2. Candida Türleri ve Kültür Özellikleri.....	29
4.3. Antifungal Tedavi ve İlaç Direnci	30
4.4. Albicans ve Non-albicans Candida Gruplarının Karşılaştırması	33
4.5. Sağlık Hizmetleri ve Candida ilişkisi	36
4.6. Candida ve Mortalite İlişkisi.....	38
5. TARTIŞMA.....	39
6. KAYNAKÇA.....	45
7. EKLER.....	55

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

SELİN TEPELİ

TEŞEKKÜR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum 4 senelik uzmanlık eğitim sürecimde bana bilgi ve deneyimleri ile ışık tutan tüm değerli hocalarıma ve tezimin gerçekleşmesinde bana sabırla destek veren değerli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Leyla Telhan'a ve Doç. Dr. Sevgen Tanır Başaranoğlu'na,

Bu süreçte en çok vakit geçirdiğim, beraber çalışmaktan ve emek vermekten keyif aldığım, zorlukları omuz omuza göğüslediğimiz sevgili asistan doktor arkadaşlarıma,

Desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli ekibine,

Ve bugünlere gelebilmemde en büyük pay sahibi olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selin TEPELİ

KISALTMALAR

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
EMB	Eosin Methylene Blue
İK	İnvaziv Kandidiyazis
KDE	Kan Dolaşım Enfeksiyonu
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
NAC	Non-Albicans Candida
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SDA	Sabouraud Dekstrozu Agar
SMA	Spinal Musküler Atrofi
SVK	Santral Venöz Kateter
TAK	Trakeal Aspirat Kültürü
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Araştırmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri.....	28
Tablo 4.2. Araştırma sürecinde kültür sonuçlarının ve ilgili bilgilerin dağılımı.....	30
Tablo 4.3. Kullanılan antifungal tedavilere ilişkin değişkenler.....	31
Tablo 4.4. Candida türleri ile çalışmaya alınan hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.5. Candida türlerinin üreme yeri, antifungal tedavi ve kültür temizlenme süreleri ile ilişkisi.....	35
Tablo 4.6. Candida türlerinin hasta kliniği ve sağlık hizmetleri ilişkili değişkenler ile ilişkisi.....	36
Tablo 4.3. Candida türleri ile antibiyotik tedavisi arasındaki ilişki.....	37
Tablo 4.8. Mortalite gün sayısı ve oranı.....	39
Tablo 4.9. Kandidanın mortaliteye etkisi.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kandida hücre membran ve duvar yapısı.....	8
Şekil 2.2. Kandida blastospor, psödohif ve hif morfolojisi.....	8
Şekil 2.3. Kanlı agar besiyerinde kandida koloni görüntüsü.....	9
Şekil 2.4. CHROMagar besiyerinde <i>C.albicans</i> kolonileri.....	10
Şekil 2.5.Mısır unlu agarda <i>C. albicans</i> psödohif-blastospor-klamidospor formları..	10

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1. Antifungal direnç grafiği.....	32
Grafik 4.2. Candida türlerinin yıllar içindeki dağılımı.....	33
Grafik 4.3. Antibiyotik kullanım oranları.....	38

ÖZET

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV KANDİDİYAZİS: EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE SONUÇLARI

Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarının büyük bir kısmını kandidalar oluşturur. Hastanelerde, uzun süreli yoğun bakım yatışları, komorbid hastalıklar, çoklu antibiyotik kullanımları, immün supresyon tedavileri ve cerrahi işlemler gibi sağlık hizmetlerine bağlı olarak invaziv kandida enfeksiyonları ciddi bir sorun haline gelmiştir. Bu çalışma; çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen invaziv kandidiyazisli (İK) hastaların *Candida* türlerinin, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının ve mortalitelerinin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde invaziv kandida hastalığı tanısı alan 1 ay-18 yaş arası hastaların klinik ve mikrobiyolojik kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Toplam 44 hastada (%52,3 erkek) 53 kandidiyazis atağı saptandı. Birden fazla kandidiyazis atağı olan toplam 9 hasta vardı. Hastaların yaş ortancası 39 ay (aralık; 8-113,7 ay) idi. Altta yatan hastalıklar içerisinde nörolojik hastalıklar (%22,7) ve hemato-onkolojik hastalıklar (%18,2) ve konjenital kalp hastalıkları (%15,9) en çok mevcut olanlardı. İK vakalarının %86,8'inde kan dolaşımı enfeksiyonu görüldü ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının %52,8'inde enfeksiyon kaynağı santral kateter idi. Hastaların %91'inde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, %79'unda santral venöz kateter varlığı, %60'ında ise mekanik ventilasyon, %37'sinde sistemik steroid kullanımı, %33'ünde parenteral beslenme, %25'inde trakeostomi varlığı, %25 nötropeni ve %25 cerrahi öykü mevcuttu. Hastaların %22,6'sında *C. albicans*, %77,4'ünde non-albicans *Candida* (NAC) üredi. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (%41,5) idi. Antifungal duyarlılığı çalışılmış olan izolatların içerisinde flukonazol direnci %29,5 saptandı. Birinci basamak tedavide en sık ekinokandin grubu antifungal (%46,9) tercih edildi. *Candida* türleri arasında klinik değişkenler karşılaştırıldığında çoklu antibiyotik kullanımının ve glikopeptid türevi antibiyotik kullanımının, *C. albicans* enfeksiyonu üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$, $p=0,002$).

Hastaların %43,2'si 60 gün içinde mortal seyretti. Ölen hastaların %85,7'sinin mortalite sebebinin direkt kandida sepsisi ilişkili olduğu değerlendirildi ve kandidanın mortalite üzerine etkisi anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Her kliniğin kendi Candida tür dağılımını ve antifungal duyarlılıklarını bilmesi, özellikle koruyucu ve ampirik antifungal tercihinde yol gösterici olacaktır. İstatistiksel olarak sağlıklı sonuçlar için daha büyük örneklem grupları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk yoğun bakım ünitesi, kandidiyazis, epidemiyoloji, mortalite

ABSTRACT

INVASIVE CANDIDIASIS IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, TREATMENT OPTIONS, AND OUTCOMES

Candida constitutes a large proportion of hospital-acquired yeast infections. Invasive candida infections have become a serious problem in hospitals due to health services such as long-term intensive care unit admissions, comorbid diseases, multiple antibiotic use, immune suppression therapies, and surgical procedures. This study aimed to investigate the *Candida* species, epidemiological and clinical features, treatment responses, and mortality of patients with invasive candidiasis who were followed up in the pediatric intensive care unit. In this study, the clinical and microbiological records of patients aged 1 month to 18 years who were diagnosed with invasive candida disease in the Pediatric Intensive Care Unit of Medipol University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed.

A total of 44 patients (52.3% male) had 53 episodes of candidiasis. There were a total of nine patients with multiple episodes of candidiasis. The median age of the patients was 39 months (range: 8–113.7 months). Among the underlying diseases, neurological diseases (22.7%), hemato-oncological diseases (18.2%), and congenital heart diseases (15.9%) were the most common. A bloodstream infection was seen in 86.8% of invasive candidiasis, and the source of the bloodstream infection was a catheter in 52.8%. 91% of the patients had broad-spectrum antibiotic use, 79% had a central venous catheter, 60% had mechanical ventilation, 37% had systemic steroid use, 33% had parenteral nutrition, 25% had a tracheostomy, 25% had neutropenia, and 25% had a surgical history. *C. albicans* was produced in 22.6% of the patients, and non-*albicans* *Candida* was produced in 77.4% of the patients. The most commonly isolated species was *C. parapsilosis* (41.5%). Fluconazole resistance was found to be 29.5% among the isolates whose antifungal sensitivity was studied. The most common echinocandin group of antifungals (46.9%) was preferred for first-line treatment. When clinical variables were compared between *Candida* species, the effect of multiple antibiotic use and the use of glycopeptide-derived antibiotics on *C. albicans* infection was found to be significant ($p = 0.012$, $p = 0.002$). 43.2% of the patients were

mortal within 30 days. The cause of death of 85.7% of the patients who died was evaluated as directly related to candida sepsis, and the effect of candida on mortality was found to be significant ($p<0,001$).

In choosing preventive and empirical antifungals, it will be very helpful to know each clinic's Candida species distribution and antifungal sensitivities. For statistically sound results, prospective research with greater sample sizes is required.

Keywords: Pediatric intensive care unit, candidiasis, epidemiology, mortality



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kandidalar, sağlıklı memelilerin cilt, genitoüriner ve gastrointestinal sisteminde flora üyesi olarak bulunan maya formunda mantarlardır. Doğada yaklaşık 200'e yakın türü bulunmakla beraber bu türlerden çok azı insanda hastalık oluşturur. Konakçının flora dengesinin ve/veya immün sistem fonksiyonunun olumsuz etkilendiği durumlarda, kandidalar koloni sayısını çoğaltarak fırsatçı patojene dönüşebilirler. Tüm fungal enfeksiyonların çoğunluğunu kandida enfeksiyonları oluşturur. Hastalık nedeni olan kandidanın, çoğunlukla konakçının endojen florasından kaynaklandığı; nadiren de ekzojen bulaş olduğu kabul edilmektedir (1,2).

Kandidiyazis, *Candida* türlerinin neden olduğu mukokutanöz ve invaziv (sistemik) enfeksiyonları ifade eden geniş bir hastalık terimidir. Sağlıklı insanlarda nadiren de olsa mukokutanöz kandidiyazis gelişebileceği gibi; İK, genelde immünsuprese veya kritik durumdaki hastalarda meydana gelir. Bu yüksek riskli hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) invaziv kandida enfeksiyonu sık görülmektedir. Günümüzde YBÜ'lerinde yaşam süresini uzatmaya yönelik tıbbi gelişmeler, tedavi amaçlı uygulanan invaziv işlemler, immünsupresif tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile kandida enfeksiyonları artmıştır (3,4). Bu sebeptendir ki kandida etkenli kan dolaşım enfeksiyonlarının (KDE) %25-50'si YBÜ'lerinde meydana gelmektedir (5). Avrupa'da 9 ülke, 23 YBÜ'ni kapsayan retrospektif araştırma verilerine göre İK insidansı: 7.07/1000 YBÜ başvurusu olarak belirtilmiştir (6). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Ulusal Sağlık Hizmetleri Güvenlik Ağı (NHSN) verilerine göre kandidalar; nozokomiyal KDE etkenleri içinde *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokok türlerinden sonra dördüncü sırada; tüm nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde ise beşinci sırada olduğu bildirilmiştir (7). Nozokomiyal enfeksiyonların %5-15'lik kısmını kandida enfeksiyonları oluşturur (8).

Mikrobiyotamızda *Candida albicans* (*C. albicans*), en çok bulunan *Candida* türü olması ile beraber kandidiyaziste de en yaygın hastalık etkenidir. Tarihsel olarak, 1990'lara kadar *C. albicans* kandida enfeksiyonlarının %70-80'inden sorumlu iken son üç dekadta bu oran %50'lere gerilemiştir; fakat bu durum coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir. Buna karşılık, non-*albicans* *Candida* (NAC) türlerinin artışı dikkat çekmiştir. Yapılan araştırmalar, bu durumun nedeninin; gelişen tıbbi uygulamalar ve

azol grubu antifungallerin yaygın kullanımı olduğunu kanıtlamıştır. *C. albicans*'a etki eden azol grubu antifungal ajan olan flukonazolün, özellikle kritik ve nötropenik hasta gruplarında profilakside yaygın kullanımı; flukonazole daha az duyarlı NAC türlerinin zamanla artışına yol açmıştır. Bu durumu aynı zamanda coğrafi bölge, hastaların demografik ve klinik özellikleri de değiştirebilmektedir (9,10).

Mantar sepsisleri, bakteriyel sepsise göre daha ağır, hızlı ilerleyen bir klinik tabloya neden olur ve mortalite oranları daha yüksektir. Tanı konması zordur çünkü bulgu ve semptomlar sıklıkla bakteriyel sepsisten ayırt edilemez. Bununla birlikte mantarlar, çoğu zaman sepsisin sık görülen bir nedeni olarak sayılmadığından, uygun tedavi başlanması gecikebilmektedir. Tedavide gecikme, hastaların yatış süresinin uzamasına, tedavi maliyeti ve mortalitenin artmasına neden olur (9,10). Bu nedenle kandida enfeksiyonunda erken tanı ve tedavi önem arz eder. İnvaziv kandidiyaziste altın standart tanı yöntemi olan kan kültürünün duyarlılığı %50'dir ve sonuçlanması zaman alır (10). Çoğu kez hastanın altta yatan hastalığı ve klinik değişkenliğine göre koruyucu ve ampirik tedaviler planlanır (11). Farklı Candida türleri, farklı şiddette kliniğe ve antifungal duyarlılığa sahip olduğu için her kurumun kandida türlerinin sürveyansı önem taşımaktadır. Çalışmamızda merkezimizin epidemiyolojik verileri, yıllar içerisinde kandida izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılık paternlerinin çıkarılması amaçlanmıştır. Bu bilgiler ışığında sürveyansa uygun, hızlı ve etkin tedavi planlanması mortalitenin önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmada Ocak 2018-Aralık 2022 tarih aralığında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen, steril bölge kültürlerinde *Candida spp.* üremesi olan 1 ay-18 yaş arası hastaların demografik özellikleri, klinik durumları, izole edilen Candida türleri, tedavi yanıtları ve mortaliteleri; *C. albicans* ve non-*albicans* Candida türleri arasında karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL ÖZELLİKLER VE SINIFLANDIRMA

Kandidalar, fungi imperfecti sınıfında, *Cryptococcosea* ailesinin bir üyesidir. Doğada 200'den fazla türü olmasına rağmen, birçok çalışmadan toplanan verilere göre 15-20 kadarı patojen etken olarak bildirilmiştir (11). En sık izole edilen tür *C. albicans*'tır. Patojen bildirilen türler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C.*

parapsilosis, *C. orthopsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitania*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. lipolytica*, *C. dubliniensis*, *C. zeylanoides* ve *C. pelliculosa*'dır (12).

2.1 Tarihçe

Kandidanın tarihi M.Ö. 4. yüzyılda Hipokrat'a kadar uzandığı halde Galen mantarın ağız lezyonlarını pamukçuk olarak tanımlamıştır. 1784'te Underwood ise özofagus kandidiyazisini tanımlamıştır. İlk olarak ağız içi lezyondan alınan örnekte mayanın izole edilmesi Langenbeck tarafından 1839'da gerçekleşmiştir; fakat tífüslü hastadan aldığı bu örneği tífüs etkeni olarak düşünmüştür. Bu tanımlama yanlışlığı 1842 yılında Gruby'nin mikroorganizma ve pamukçuk arasında ilişki kurması ve mikroorganizmayı *Sporotrichum* olarak sınıflandırılması ile son bulmuştur. 1844 yılından sonra balgam, vajinal sürüntü ve kan örneklerinden mantarı izole etmeyi başarmışlardır. Daha sonra etken 'Oidium albicans' olarak adlandırılrsa da bugüne kadar kandida için çok kez isim değiştirilmiştir; fakat 1954 yılında Paris'te yapılan 8. Botanical Congress'de onaylanan 'Candida' ismi son olarak kabul edilmiştir (13,14).

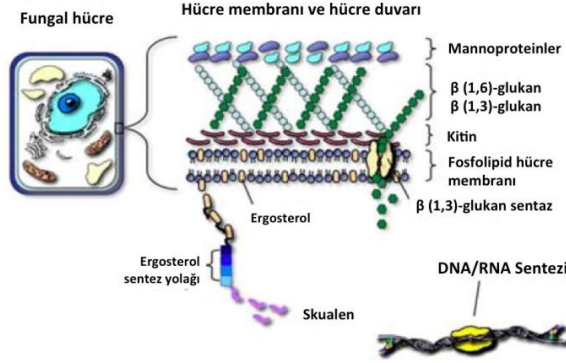
Medikal mikoloji üzerinde en önemli araştırmalar Sabouraud tarafından yapılmıştır ve araştırmacının geliştirdiği besiyeri sayesinde mantar hakkındaki araştırmalar hız kazanmıştır. Taksonomi, dermatofitozisin tedavisi ve kültür metodları üzerine önemli çalışmalar yapan Sabouraud'un onuruna mantarların üretilmesi için kullanılan besiyeri Sabouraud dekstroaz agar olarak isimlendirilmiştir (13,14).

2.2 Hücre Yapısı

Kandidalar 3-5 mikrometre çapında, oval şekilli, ökaryotik hücre yapısında, hareketsiz, eşeyli veya eşeysiz çoğalabilen maya formunda mantarlardır. Parlak kremi beyaz renkte koloniler oluşturmaları nedeniyle, latince göz kamaştırıcı beyaz anlamına gelen "candidus" kelimesi kullanılmaktadır (15).

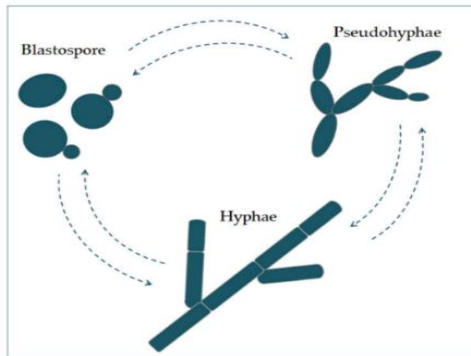
Hücre duvarları oldukça sert bir yapıda, çok katlıdır ve hücreye şekil verir. Duvar yapısında, %80-90 oranında karbonhidrat bulunur, bu karbonhidratlar β glukozlar, kitin, mannanlardır. Hücre duvarının en dışındaki adezyon proteinleri üreten tabakası, konakçı ile adezyonu sağlar. Ayrıca yüzeyde mannoproteinler de vardır, bunlar kandida türlerinin ayırımında kullanılır (16,17,20).

Hücre zarı, hücrenin dış ortamla iletişimini gerçekleştirir. Zar yapısındaki lipidlerinin %20'si steroldür ve bu sterollerin %95'i antifungal ilaçların en önemli hedefi olan ergosterol formundadır. Ergosterol, mantarların hücre zarı için karakteristiktir. Hücre zarında, reseptör rolüne sahip olan çift katlı fosfolipitler aynı zamanda taşıma ve sinyal iletimi rolünde bulunur (Şekil 2.1) (18,21).



Şekil 2.1. Candida hücre membran ve duvar yapısı (29)

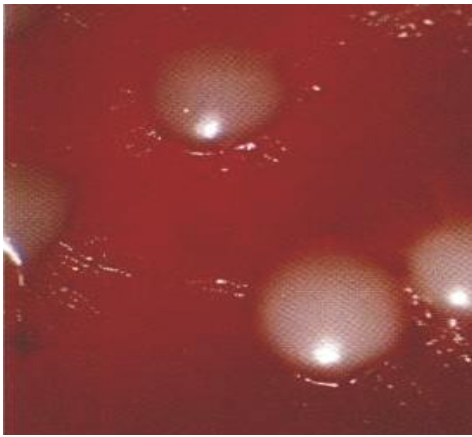
Candida cinsi mayaların üremeleri çoğunlukla eşeysiz olmakla birlikte bazılarında eşeyli evre de vardır. Eşeysiz üreme bölünme yada tomurcuklanma ile meydana gelir. Tomurcuklanma ile üremede, ana hücrenin bir bölümünün uzayıp tomurcuk şekli ile oluşturduğu yeni yavru hücreye blastokonidyum denir. Ana hücreden ayrılmadan tomurcuklanan yapılara yalancı hif (psödohif) denir. Psödohifler, aynı zamanda tomurcuklanmada ara bir formdur. Ana hücreden septa ile tamamen ayrılmış ayrı fungal ünitelere halinde bölünerek oluşan yapıya ise gerçek hif denir (18,19).



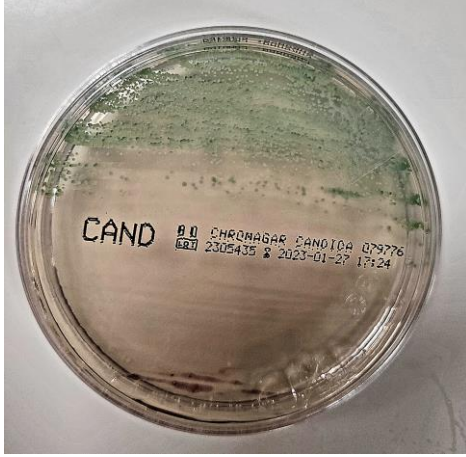
Şekil 2.2. Candida blastospor, psödohif ve hif morfolojisi

Enfeksiyon sürecinde bir kandidanın blastospordan psödohif ve hiflere doğru devam eden morfolojik geçişi tersine doğru da gerçekleşebilir. Kandidalar, insan mikrobiyomunda maya formundadır. Hifal form, konak epitelinde kolonizasyonunu takiben dokulara invazyonu kolaylaştıran bir formdur ve bu formda mantar hücreleri aktif penetrasyon ve indüklenmiş endositoz yoluyla konakçı dokuya girer. Bu nedenle hifal form patojenik durumun göstergesidir. *C. glabrata* hariç, tüm kandida türleri uygun koşullar altında yalancı hif oluşturabilir. Gerçek hif oluşması ise daha istisnai bir durumdur, *C. albicans* ve çok seyrek izole edilen *C. dubliniensis* ve *C. norvegensis* türlerinde olduğu bildirilmiştir (20). Kültürde üreyen maya kolonilerini tanımlamada ilk yöntem germ tüp (gerçek hif) testidir. Bu test *C. albicans* 'ın diğer candida'lerden ayrımını sağlayan basit ve hızlı bir testtir (21).

Kandidanın üremesi için özel fungal ortama ihtiyaç yoktur. Sabaroud dekstroz agar, koyun kanlı agar, beyin kalp infüzyon agar en sık kullanılan besiyerleridir. Oda ısısı veya 37°C derecede ortalama 2-5 gün içinde üreyebilirler. Besiyerinde koloniler krem rengi (Şekil 2.3) ve yumuşak kıvamlı görünümündedir ve mayamsı bir koku oluştururlar (22). CHROMagar besiyeri, *C. albicans*'ın tipik olarak yeşil renk oluşturması ile diğer Candida türlerinden hızlı ayrımını sağlayarak ön tanı oluşturur, kurumumuz mikrobiyoloji laboratuvarında rutin olarak kullanılan bir besiyeridir, klinik örneğin fotoğrafı şekil 2.4'te mevcuttur.

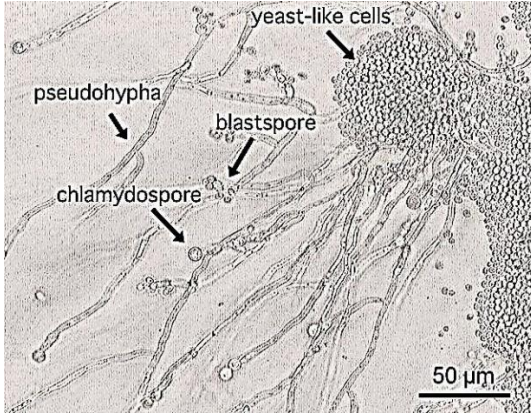


Şekil 2.3. Kanlı agar besiyerinde kandida koloni görüntüsü



Şekil 2.4. CHROMagar besiyerinde *C.albicans* kolonileri

Kandidalar, beslenme koşullarının elverişsiz olduğu Mısır unlu Tween 80 Agar'da 25°C'de 72 saat inkübasyona bırakıldıklarında hayatta kalmak için yedek besinleri depolayan bir form olan klamidospor formuna dönüşürler, hücreler şişer ve duvarı kalınlaşır (Şekil 2.5). Hiflerin ucunda da her Candida türünde kendine özgü kalın duvarlı “terminal klamidospor” bulunur. Kandidaların bu koşullarda oluşturdukları klamidospor yapısı ve organizasyonlarına göre Candida türlerinin ayrımı sağlanır (22).



Şekil 2.5.Mısır unlu agarda *C. albicans* psöдохif-blastospor-klamidospor formları

2.3 Patogenez ve Virulans Faktörleri

Sağlıklı insanların, ağız ve gastrointestinal floranın %30-50'sini, genitoüriner sistem florasının ise %20'sini Candida türleri oluşturur. Bunların büyük kısmı ise *C. albicans*'tır. Enfeksiyon etkeni olarak da en sık *C. albicans* izole edilmektedir. İnsanda hastalık oluşturan kandida etkenleri, genelde kendi flora elemanlarıdır. Candida enfeksiyonları oluşumu, konağın immünitesi ve patojenin virülansı arasındaki dengeye bağlıdır (23,24).

Kandida virülans faktörleri; germ tüp oluşturma (hif üreterek fagositoza direnç gösterme), adhezyon (yapışma), biyofilm oluşturma, morfolojik dimorfizm, sideroforları kullanabilme, enzimler (proteaz, fosfolipaz, hyalüronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz ve lipaz) ve hücre duvar bileşenleridir. Candida enfeksiyonunun meydana gelmesinde bu virülans faktörleri önemli rol oynar (23).

2.3.1. Adhezyon

Kandida enfeksiyonunun oluşmasında esas rol oynayan konak dokusuna tutunma yeteneğidir. İlk basamak olan adhezyonu, kolonizasyon ve invazyon aşamaları takip eder. Adheransı sağlayan, mantar hücre duvarından salgılanan Aglutinin benzeri sekans proteinleridir (Als). Bu protein kandidaların, mukoza epitel hücrelerine, fibronektine, endotele, fibrin pıhtılarına ve plastik materyallere adhezyonunu sağlar. Tüm Als proteinleri arasında Als1p, Als3p ve Als5p konakçı hücrelere bağlanmada önemli rol oynar. Hifal duvar proteini 1 (Hwp1p) sadece germ tüp yüzeyinde bulunur ve bukkal epitel hücrelerine sıkı tutunmaya aracı olan önemli bir adhezindir (23,24,27).

2.3.2. Biyofilm Oluşturma

C. albicans bileşiminde karbonhidrat, protein, fosfor ve heksozamin ihtiva eden bir ekstraselüler matriks sentezleyerek hücre dışında biriktirir. Bu yapının üzerine, konakçıya ait serum proteinleri, deskuame epitel hücreleri, ölü lökositler yerleşir ve bu çamursu tabakaya biyofilm tabakası denir. Stafilokoklar ve bazı kandida türleri biyofilm oluşturma özelliğine sahiptirler. Kandidiyal biyofilmlerin yüzeyine stafilokok kolonizasyonu da sık görülen bir durumdur. Bu durumda stafilokokların ekstraselüler polisakkaritleri, biyofilmi sararak dışarıdan antifungal etkisine karşı

korumaktadır (28,40). Bu sayede kandidalar sürekli bir enfeksiyon odağı olmakla beraber vücudun savunma mekanizması ve antifungal etkisinden kaçarlar. Kandida biyofilminin; santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, yapay kalp kapakçıkları, ventriküloperitoneal şant vb. yapılar üzerine yapışarak tedavide güçlüğe neden olduğu gösterilmiştir (30,31).

2.3.3. Çimlenme borusu (Germ Tüp)

Gerçek hif oluşturan tek tür *C. albicans* ' tır. *C. albicans* 'ın maya formu, serumda birkaç saat içerisinde germ tüp (çimlenme borusu) oluşturmaktadır. Bu yapı daha sonra gerçek hife dönüşmektedir. Çimlenme borusu oluşturmuş hücreler, maya formuna göre dokuya 50 kat daha fazla bağlanma göstermektedir. Ayrıca hif formundaki mayalar, nötrofil tarafından fagosit edilmeye karşı direnç gösterir (30).

2.3.4. Dimorfizm (Morfolojik Değişim)

Dimorfizm, maya-germ tüp dönüşümünü sağlayan bir özellik olup, önemli bir virülans faktörüdür (31).

2.3.5. Siderofor kullanma

Mantarlar ve diğer tüm mikroorganizmalar için demir, oksijen transportu, DNA replikasyonu gibi hücresel fonksiyonlara yardımcı elementtir. Bu nedenle patojenlerin enfeksiyon oluşturma sürecinde, demirin elde edilmesi kilit noktadır. Sideroforlar, depolandığı dokudan veya transferrinden demiri alan düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Kandidaların siderofor üretebilmeleri ve Enterobacteriaceae ailesinin sideroforlarından yararlanabilmeleri virülans özellikleridir (32).

2.3.6. Hidrolitik Enzimler

Candida türlerinin patojenitesinin temel bir özelliği, dokulara yayılmalarını kolaylaştıran proteinaz ve fosfolipaz gibi hidrolitik enzim üretimidir. Bu enzimler, insan hücre membranında bulunan gliserofosfolipidlerin ester bağlarını hidrolize ederek ve mantarın epitel hücrelerine tutunma ve invazyonunda önemli role oynarlar. SAP adı verilen bir gen ailesi tarafından kontrol edildiği bilinmektedir. Hidrolize

ettikleri konak proteinleri; kollajen, laminin, fibronektin, musin, laktoferrin, α 2-makroglobulin, immünoglobulinler, kompleman, albumin ve pıhtılaşma faktörleri öncüleridir (33-35).

2.3.7. Mannoproteinler

Mannoproteinler kandida hücre duvarında iç ve dış yüzeylerde iki tabaka oluşturacak şekilde bulunurlar. Reseptör benzeri etkinliğe ve adhezin özelliğine sahip olduğunu bilinmektedir. Kandidaya karşı oluşan hücresel bağışıklığın temel hedefi mannoproteinlerdir ve bu protein başlıca T hücre uyaranıdır. Aynı zamanda mannoproteinler, bağışıklık sistemi savunması olan miyeloperoksidaz engel olurlar. Hücre duvarındaki fibrilli mannoprotein tabakası, miyeloperoksidazın hücre duvarına bağlanmasını önler. Bu mekanizma kandida enfeksiyonlarının patogeneğinde önem taşır. (36,37)

2.4 İmmunoloji

Mikrobiyotada kommensal olarak bulunan kandidalar, konakçı immünitesi yetersizliğinde ve/veya kolaylaştırıcı faktörler varlığında patojene dönüşür. Konakçı savunmasını sağlayan faktörler; deri ve mukoza bütünlüğü, nötrofil fagosit granül ilişkili proteinler, hücresel ve humoral immünite, sitokinler, kompleman hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, trombositler, proteaz inhibitörleridir. Lizozim, defensin, laktoferrin gibi oksijen bağımsız mekanizmaların da mukozal savunmada görev aldığı belirtilmektedir (37,38).

Sağlam deri rejenerasyon ve dökülme yoluyla kendini yenileyerek kandidaya karşı bariyer görevi görür. Bu bariyerin mekanik olarak zedelenmesi; örneğin intravasküler kateterler, yanık, ülser yaraları vb. durumlar mantarın önce dermise invaze olup sonra dolaşıma geçmesine neden olur. Kandidaların mukoza invazyonuna karşı dentritik hücreler ve T-lenfositler aktif rol almaktadır. T hücre defektlerinde mukokutanöz kandida hastalığına eğilim artar, buna rağmen invazif hastalık nadir görülür. Bunun en iyi kanıtı HIV/AIDS hastalarında CD4 + T-lenfositlerinin sayısının düşmesiyle birlikte kandida özefajit ve mukozitlerinin gelişimidir. Kan dolaşım invazyona karşı en önemli savunma mekanizmasını ise nötrofiller oluşturmaktadır (37,38).

Dendritik hücreler doğal antijen sunan hücrelerdir, mukozal yüzeylerin altındaki periferel dokuda bulunurlar ve epitel hücreleri tarafından salgılanan kemokinlere göre hareket ederler. Dentritik hücreler, mantar hücre duvarına ait moleküler yapıları tanıyarak bağışık yanıtın ilk aşamasını gerçekleştirirler ve mantar hücrelerini fagosite edip öldürme yeteneğine sahiptirler. Oluşturdukları fagozom vezikülleri, MHC II aracılığı ile bellek T hücrelerine sunulur. Böylelikle hücresel bağışıklık etkinleştirilir. Kandida, dermisi geçip kan dolaşımına yayılım gösterdiğinde polimorf nüveli lökositler savunmaya katılır, bunların fagosite ederek intrasellüler miyeloperoksidaz, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit enzimleri ile kandidayı öldürebilme özellikleri vardır. Nötrofil ve dentritik hücrelere ek olarak monosit ve eozinofillerin de kandidaları öldürme özelliği bulunur. İmmünitenin diğer üyelerinden olan Natural Killer hücreler de mantara karşı bağışıklıkta doğrudan rol oynamaktadırlar. Ayrıca fungisidal aktiviteye sahip olduğu düşünülen trombositlerin, kandidalara bağlanarak çöktüğü ve anti-adheran etkisiyle savunmada önemli rol oynadığı bildirilmektedir (38,39,49).

Nötrofillerin sitokin salınmasına kompleman sistemi aracılık eder. Bu nedenle kompleman sistemi ve lökositlerin üzerinde bulunan kompleman reseptörleri bağışıklığı uyarmaktan sorumludur. Kompleman sistemindeki C3 ve C5 eksikliği kandidaya karşı direnci azaltır (38,39).

Kandidastatik etkili diğer serum faktörleri şunlardır; A ve C vitaminleri, mekanizması tam bilinmemekle birlikte kandidalara karşı direnci arttırdığı belirtilmiş; Laktoferrin, bakteri ve mantarların temel ihtiyacı olan demiri bağlayarak çoğalmalarını önler; Oral mukozanın tükürük salgısının içeriğindeki lizozim, laktoperoksidaz, kalprotektin ve laktoferrin gibi antimikrobiyal faktörlerin de ağız içi kandida kolonizasyonunu önlemede rolü vardır (40).

2.5. Predispozan Faktörler

Son yıllarda nozokomiyal kandida enfeksiyonlarında görülen artışa öncülük edebilecek birçok predispozan faktör belirlenmiştir. Hospitalize edilen hastalara uygulanan; santral venöz katater (SVK), cerrahi işlemler, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, immünsupresif tedavi, total parenteral nütrisyon (TPN), endotrakeal tüp, uzun süreli YBÜ yatışı vb. sağlık hizmeti ilişkili predispozan faktörlerden bazılarıdır. Tek

başına hastane yatışı başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hastanın hastaneye yatışı ile kısa sürede hastane dışında rastlanmayan pek çok mikroorganizmaya maruziyet gerçekleşir. Yapılan çalışmada hastaların, hastane kabulünde floralarında kandida oranı %5-15 iken, takip eden uzun süreli yatışlarından sonra bu oran %50-80'lere ulaşmaktadır. Bu maruziyet yüksek derece patojenler ile ekzojen veya endojen olarak enfeksiyon oluşturabilir (41,42).

Mekanik ventilasyon ile solunum desteği alan hastalarda trakeal yolda kolonizasyon olur. Yapılan bir araştırmaya göre YBÜ'de entübe takip edilen hastalarda ilk 24 saat içerisinde trakeal bölgede mikroorganizma kolonizasyonu %40 oranında iken, 96 saat sonunda ise bu oranın %70'e çıktığı bildirilmiştir. Bu verilere göre mekanik ventilasyon desteğinin, hava yolu kolonizasyonunda önemli rol oynadığını söylenebilir (41).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, mikrobiyotadaki bakteri florasını yok ederken kandida kolonizasyonunu artırır. Çünkü floramızdaki besinler ve epitelyal yapışma yüzeyleri için kandida ve bakteriler belirli bir antagonizma dengesinde yarışır. Bakteri sayı ve çeşitliliğinde azalma, kandidaların florada çoğalma ve baskın duruma geçmesine neden olur. Buna "bakteriyel diskordans" denmektedir. Uzun süre antibiyotik kullanılması bakteriyel diskordansa sebep olarak kandida kolonizasyonu için risk oluşturur. Klinikte sık kullanılan antibiyotiklerin hastalardaki kandida kolonizasyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmada, enfeksiyon başlangıcından 7 gün öncesinde sefalosporin veya karbapenem kullanımının İK riskini artırdığı belirtilmiştir (43). Başka bir çalışmada kullanılan antibiyotik sayısının, nozokomiyal kandidemiye arttıran en önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiş. Üç veya daha fazla antibiyotik kullananlar; iki veya daha az antibiyotik kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, 12,5 kat fazla kandidiyazis geliştiği saptanmıştır (44). Bu verilere bakıldığında antibiyotik kullanımının flora ekolojisini bozduğu ve kandidiyazise yatkınlığı arttırdığı görülmektedir.

Total parenteral nütrisyon gibi hiperalimentasyon içerikte sıvılar intravasküler ortamda hiperglisemiye neden olarak kandidemi gelişimini kolaylaştırır (45).

Doğumsal veya edinsel immün yetmezlikler İK için önemli bir risk faktörüdür. Kemoterapi gibi nötrofil sayı ve fonksiyonlarını baskılayan sitotoksik tedaviler enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hidrokortizon veya deksametazon gibi

kortikosteroid türevleri de immün sistemi baskımlarken aynı zamanda intravasküler hiperglisemiye neden olacağı için enfeksiyona yatkınlığı artırır (46,47).

Santral kateter, üriner kateter gibi yabancı cisimler, üzerinde trombin tabakasının oluşmasına ile kandidaların buraya yapışarak çoğalmasına zemin oluşturur. Trombin tabakasının içerisinde çoğalan mantar hücreleri, konakçının savunma mekanizmasından bu sayede korunur. *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* kateter üzerinde biyofilm oluşturma yeteneği yüksek olan mayalardır (10).

2.6. Klinik

Kandidalar, immün sistemin durumuna bağlı olarak vücudun birçok bölgesinde kutanöz hastalıktan sistemik enfeksiyona kadar değişen klinik tablolar oluşturabilirler. Kandida etkenlerinin neden olduğu tüm enfeksiyonların geneli için kandidiyazis terimi kullanılır. Kandidiyazisler, yüzeysel (mukokutanöz) ve invaziv olmak üzere iki grupta incelenirler. Yüzeysel enfeksiyonlar çoğunlukla toplum kökenlidir ve ciddi bir klinik tabloya yol açmaz. Derin invaziv enfeksiyonlar ise daha çok nozokomiyal kökenlidir ve mortalite riski yüksektir (48).

Yüzeysel kandida enfeksiyonları: Pamukçuk, diaper dermatit, candida özofajiti, candida vulvovajiniti, paronişya, onikomikoz, kronik mukokutanöz kandidiyazis hastalığı olarak örneklendirilebilir (48).

İnvaziv Kandida enfeksiyonları: Kandidemi, akut disemine kandidiyazis, kronik disemine kandidiyazis, pulmoner kandidiyazis, gastrointestinal kandidiyazis, santral sinir sistemi kandidiyazisi, kardiyovasküler sistem kandidiyazisi, üriner kandidiyazis, intraabdominal kandidiyazis olarak örnek verilebilir (48).

2.6.1. Mukokutanöz Kandida Enfeksiyonları

2.6.1.1. Pamukçuk (Akut Psödomembranöz Kandidiyazis, Moniliazis)

Pamukçuk, en sık görülen mukokutanöz kandidiyazistir. Sağlıklı yenidoğanların %2-5'inde görülür. *C. albicans* en sık nedendir. Lezyonlar sıklıkla dil, farenks, gingiva ve bukkal mukozada beyaz plaklar şeklindedir ve klinikte ağrı huzursuzluk semptomları yapabilir (50).

2.6.1.2. Diaper Dermatit

Genellikle infantlarda görülür. Tipik olarak nemli, kıvrımlı kütanöz bölgelerde görülen uydu püstüllerle birlikte eritematöz döküntü görülür. Lezyonlar perianal bölgeden başlayıp perine ve kasık kıvrımlarına yayılır Hastaların %90'ında dışkıda Candida kolonizasyonu olduğu kanıtlanmıştır (60).

2.6.1.3. Paronişya ve Onikomikoz

Onikomikoz tırnak materyalinin kalınlaşması, paronişya ise tırnak subkutanöz dokuların enfeksiyonu ile karakterize kandida hastalıklarıdır. Tırnak enfeksiyonlarında %5-10 etken kandidalardır. Bu enfeksiyonda da nem önemli bir predispozan faktördür (50).

2.6.1.4. Akut Atrofik Kandidiyazis (Glossit)

Glossit, oral mukozanın erozyonu ve dil sırtının depapilasyonu ile belirti verir. Dil düz ve eritematöz görünür. Pamukçukta görülen beyaz psödomembranöz lezyonlar yoktur veya çok azdır. Sıklıkla ağrılı dil yakınması olur. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrasında oral mikrobiyotanın değişmesine bağlı geliştiğine belirtilmektedir, antibiyotik tedavisi kesildikten sonra düzelir (51).

2.6.1.5. Candida Özefajiti

Genellikle malignite, immünsupresyon, inhale veya sistemik kortikosteroid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle meydana gelir (50). En sık semptomu disfajidir. Endoskopide eritematöz mukoza üzerinde beyaz membranlar görülür. Baryumlu özafagogramda, tipik olarak kaldırım taşı paterni oluşturan mukoza ülserasyonlarını görülür (50,51).

2.6.1.6. Vajinal Kandidiyazis

Vulvovajinal flora, kandida kolonizasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Genelde *C. albicans* etkindir ve her zaman altta yatan ciddi bir hastalık yoktur (50). Sağlıklı kadınların %75'inde hayatlarının herhangi bir döneminde bu enfeksiyon

görülebılır. Diyabetes mellitus, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, glukokortikoid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı vulvovajinal kandidiyazis gelişimine zemin hazırlar. Sıklıkla kaşıntı ile birlikte vajinal akıntı ve bazen dizüri eşlik edebilmektedir (51).

2.6.1.7. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis

Cilt, tırnak ve muköz membranlardaki kandida enfeksiyonlarının antifungal tedaviye dirençli veya tekrarlayan şekilde devam etmesi durumudur. Erken çocukluk döneminde başlar ve genelde altta yatan hücreyel immün yetmezlik ve endokrinopati gibi durumlarda görülür (50).

2.6.2. İnvaziv (Sistemik) Kandida Enfeksiyonları

İnvaziv (sistemik) kandidiyazis, tek bir organda sınırlı (lokal invaziv) olabileceği gibi; dissemine (yaygın) enfeksiyon olarak da karşımıza çıkabilir. İnvaziv kandidiyazis immün sistemi normal kişilerde çok nadirdir, genelde primer veya sekonder immün yetmezlik varlığında gelişir (52).

2.6.2.1. Kandidemi

Kandida kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu veya diğer ifade şekli ile kandidemi, invaziv kandida enfeksiyonları içerisinde en sık görülendir. Kan kültüründe Candida spp. üremesi ve buna enfeksiyon bulgularının eşlik etmesidir (52). Kan kültüründe Candida türü mikroorganizma üremesi saptandığında asla kontaminasyon olarak değerlendirilmemeli ve kandideminin kaynağı araştırılmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kandidemi; nozokomiyal KDE nedenleri arasında 4. sırada, kateter ilişkili KDE nedenleri arasında 3. sırada yer aldığı ve sağlık hizmeti ilişkili KDE'lerinin %8-10'undan sorumlu olduğu bildirilmektedir (53).

Kandidemide, non-spesifik sepsis bulguları (ateş, titreme, taşikardi, takipne, hipotansiyon) gözleendiğinden kliniğini bakteriyemiden ayırt etmek güç olabilir. Antibiyotik tedavisi altında inatçı ateş varlığı kandida sepsisini düşündürmelidir. Kandidemili bir hastanın fizik muayenesinde karakteristik olarak deri lezyonları, göz bulguları ve daha nadiren kas apselerine ait bulgular saptanabilir. Deri lezyonları, eritemli zeminde gelişen ağrılı/ağrısız püstüler lezyonlardır. Nötropenik hastalarda ise

lezyonlar makuler özelliktedir. Lezyondan alınan örnekte mikroskopla kandidayı göstermek mümkündür (53,54).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA 2016) rehberinde kandidemi teşhisinden sonrası 1 hafta içinde en az bir kez endoftalmi açısından mutlaka göz dibi muayenesi önerilmektedir. Aynı kılavuzda nötropenik hastalar için nötropeni düzeldikten sonra endoftalmi açısından değerlendirmenin uygun olduğu belirtilmiştir (54, 55).

2.6.2.2. Akut Dissemine (Yaygın) Kandidiyazis

Akut Dissemine kandidiyazis tanısı için kandidemi beraberinde en az bir organda kültür, histopatoloji veya radyoloji ile kanıtlanan kandida enfeksiyonu görülmesidir. Kandida, hematogen yayım yoluyla en sık göz, böbrek, kalp kapağı, beyin gibi organları tutmaktadır (56). Kandidemili 157 çocuk hastanın dissemine kandidiyazis açısından risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada; hastaların %24'ünde malignite olup bu hastaların %17'sinde dissemine kandidiyazis saptanırken, %5'inde birden fazla organ tutulumu görülmüştür. Bu çalışmada uzamış kandidemi süresi, santral kateter varlığı ve immünsupresyonun çoklu organ tutulumu açısından bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (57).

2.6.2.3. Kronik Dissemine Kandidiyazis (Hepatosplenik kandidiyazis)

Hepatosplenik kandidiyazis olarak da ifade edilen kronik dissemine kandidiyazis, uzun süre nötropenik kalan malignensi hastalarında görülen bir klinik tablodur. Fakat karaciğer ve dalak ile sınırlı olmaması nedeniyle hepatosplenik kandidiyazis terimi tam olarak doğru sayılmamaktadır. Tekrarlayan ateş ve alkalin fosfatazda yükselme ile başlar. Hastanın nötropenisi altında inflamatuvar yanıt oluşmadığı için görüntüleme bulguları başlangıçta normal olabilir (58). Hepatosplenomegali, karaciğer, dalakta, bazen diğer organlarda apse oluşumu USG, BT veya manyetik rezonans ile görüntülenebilir (59).

2.6.2.4. Kardiovasküler Sistem Kandidiyazisi

Candida türleri, kalbin tüm katmanlarını tutabilir ancak sıklıkla endokardite neden olur. Genelde aortik ve mitral kapak ile prostetik kapaklar tutulmaktadır.

Mortalite ve morbiditesi yüksek seyreder. Olguların yaklaşık yarısı kardiyak cerrahi sonrasında görülmektedir (60). Transtorasik ekokardiyografi ve transözefageal ekokardiyografi ile vejetasyon saptanabilir (61).

2.6.2.5. Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Nörokandidiyazis, genellikle hematojen disemine kandidiyazisin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Yaygın klinik prezantasyonları; meningoensefalit, parankimde tek veya çoklu apseler, ventrikül içi fungus topu, mikotik anevrizma ve subaraknoid kanamadır. Kan kültüründe çoğu zaman üreme saptanmayıp beyin omurilik sıvısı (BOS) ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulmaktadır. BOS incelemesinde; protein yüksekliği (100 mg/dl civarında) ve lenfosit hakimiyetli pleositoz (yaklaşık 600 hücre/mm³) görülür. Direk mikroskopik incelemede %30-40 oranında mayalar görülebilir (50,61).

2.6.2.6. Pulmoner Kandidiyazis

Ender bir klinik tablodur. Genel olarak kandida pnömonisi; endobronşial inokulasyon veya hematojen yayılım ile meydana gelebilir. İmmünsupresif hastalarda mikroorganizmanın hematojen yayılımı ile olurken, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ağız sekresyonlarının aspirasyonu sonucu meydana gelebilir. Radyolojik bulguları nonspesifiktir, diffuz yayılım veya mantar topu şeklinde bulgu verebilir. Literatürde *C. albicans* hipersensitivitesinin, kronik eozinofilik akciğer hastalığına yol açtığı bildiren olgular da mevcuttur (62,63).

2.6.2.7. Üriner Sistem Kandidiyazisi

Üriner kandidiaziste en sık risk faktörü üriner kateterizasyondur. Özellikle YBÜ'de yatanlarda, kalıcı üriner kateteri olanlarda, diyabetli hastalarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda sık görülmektedir. Üst üriner sistem kandida enfeksiyonları; asendan yolla ve hematojen yolla olmak üzere iki şekilde meydana gelir. Renal apse oluşumu sıktır ve hif kümeleri pelvis ve üreterleri tıkayarak obstrüktif üropatiye neden olabilir (64). Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü sonucu kolonizasyon ile aktif enfeksiyonun ayırımında da kesin fikir vermeyebilir. Fakat klinik durum ile değerlendirildiğinde az sayıda maya varlığı bile önemlidir (65,66).

Aseptomatik kandidürili bir hastada, üriner kateteri var ise kateterin değişimi ve ertesı gün idrar kültürünün tekrarlanması; üriner kateteri yok ise kontaminasyon açısından 1-2 gün sonra idrar kültürünün tekrarlanması önerilir (62). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzuna göre aseptomatik kandidürili hasta yüksek risk grubunda değilse tedavi önerilmemektedir. Yüksek riskli grubundaki hastalar ise nötropenik hastalar, ürolojik işlem yapılması planlananlar ve düşük doğum ağırlıklı bebekler olarak yer almaktadır. Kılavuza göre üriner kateteri çekmenin %30-40 oranında kür sağlayabileceği belirtilmiştir (67).

2.6.2.8. İntraabdominal kandidiyazis

İntrabdominal kandidiyazis çoğunlukla gastrointestinal sistem bariyerinin bozulup, florada bulunan kandidaların abdominal boşluğa yayılması sonucu meydana gelmektedir. Abdominal cerrahi, gastrointestinal perforasyon, anastomoz kaçakları ve akut nekrotizan pankreatit önemli risk faktörleridir. Abdominal semptomlar, karaciğer enzim anormallikleri, inatçı ateşi olan hastalarda düşünülmelidir. Kandideminin bir komplikasyonu sonucu karaciğer ve dalak apseleri meydana gelebilir. Aynı zamanda safra kesesinde fungus topu safra yollarında obstrüksiyona yol açabilir (68).

2.7. Tanı

Kandida enfeksiyonlarının standart laboratuvar tanısı için; direkt mikroskopik inceleme, kültür, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır (69).

2.7.1. Mikroskopik İnceleme

Fungal patojenlerin tanısında direkt mikroskopik inceleme hızlı ve kolay değerlendirme yapılabilen bir yöntemdir. Örneklerin, serum fizyolojik veya %10-20'lik KOH (potasyum hidroksit) ile hazırlanan preparatlarında tomurcuklanan maya hücreleri, gerçek ve yalancı hif yapıları görülmesi klinik için ön tanı oluşturulabilir (70).

2.7.2. Kültür

Örneklerden primer izolasyon ve identifikasyon için çeşitli besiyerleri kullanılmaktadır. Kandidalar, bakteri izolasyonu için kullanılan kanlı agar, çikolatamsı

agar, EMB agar gibi birçok besiyerinde üreyebilmektedir; fakat mantarlara özgül olan Sabouraud Dekstroza Agar (SDA) besiyerinde çok daha kolay izole edilirler. Bu tip mantar besiyerlerinin içerisine, mantarların kolonizasyonunu baskılayabilecek bakteri üremelerini engellemek için antibakteriyel ajanlar eklenir. Uygun besiyerine ekim sonrası 25°C’de ve 37°C’de inkübe edilirler ve ortalama üreme süresi 2-5 gün olup etkene göre farklılık gösterebilmektedir. *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kan kültüründe ortalama üç gün içinde ürerken, *C. glabrata* ve *C. krusei*’nin üremesi daha uzun zaman almaktadır. Bazen *Candida* türlerinin ilk izolasyonunda ve *C. albicans* için ön tarama testi olarak kromojenik besiyerleri (CHROMagar) kullanılabilir. CHROMagar, *C. albicans* ve NAC türlerini, hızlı ve kolayca birbirinden ayrılabilir (68,70).

Kültür, İK için altın standart tanı yöntemi olmakla birlikte, kan kültürlerinde yaklaşık %50-70’inde üreme saptanabilir. Kanda düşük seviyede kandidemi, aralıklı kandidemi, derin yerleşimli kandidiyazis vakalarında kan kültür sonucu negatif olabilir (71). Üreme olsa dahi tür tanımlama ve duyarlılık testlerinin sonuçlanması zaman almaktadır. Histopatolojik bakı ise derin yerleşimli kandidiyazislerde çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle son zamanlarda serolojik tanı metotlarına yönelim başlamıştır (72).

2.7.3 Serolojik Testler

Serolojik testlerde fungal hücre duvar antijenleri kullanılmaktadır. Bu testler, örnek alım yöntemleri gerektirmemesi ve hızlı uygulanabilmesi açısından kolaylık sağlamaktadır. Ancak testlerin düşük duyarlılık ve özgüllükte olması, immünsuprese hastalarda antikor yanıtın görülmemesi gibi nedenlerden doğruluğu sınırlıdır. Çoğunlukla bu testler tedavi takibinde kullanılabilmektedir. Üzerinde çalışılan antijenler; mannan, 1-3-beta-D glukoz ve sitoplazmik antijenlerdir (enolaz, hsp60) (73). Mannan antijeni özgün bir antijendir fakat antikora hızlı bağlanması nedeniyle serum yarı ömrü kısadır ve tanı için uygun bir belirteç değildir. İmmünsuprese hastalarda ise yeterli antikor yanıtı oluşmadığından, mannan antijen testi tanıya yardımcı olarak kullanılabilir (74). Enolaz, kandidanın sitoplazmik antijendir; fakat duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanıda kullanımı kısıtlıdır (75). Beta-D glukoz, *Zygomycetes*’ler hariç birçok küf ve maya mantarının hücre duvarında ortak bulunan

bir polisakkarittir. Klinik bulgular oluşmadan yaklaşık dört gün önce pozitifleştiği için erken tanıda avantaj sağlar, bu nedenle son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak β -D-glukan, panfungal bir antijen olduğu için Candida türlerine özgü değildir. Tüm bu antijenlere karşı gelişen antikorların testleri de mevcuttur fakat antikor testleri özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile tanısal değerleri düşüktür (76,77).

2.7.3 Moleküler Testler

Günümüzde moleküler testler, tanı koymanın yanında etkenin tanımlanması, antifungal direncini öğrenmek ve epidemiyolojik araştırmalar amacıyla da kullanılır. PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile kandida nükleik asitleri saptanabilmektedir. PZR yöntemi ile klinik oluşmadan önce mantarın tespit edilmesi mümkündür. Aynı zamanda kandida DNA'sının kantitasyonu saptanarak kolonizasyon ile enfeksiyon ayrımı yapılabilir; ancak klinik örneğe dışarıdan kontaminant mantar DNA'sı bulaşı testin doğruluğunu değiştirebilir. PCR testi, tam kan, serum, doku, BOS ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi örneklerde kullanılabilir (76,78).

2.8. Tedavi

Kandida tedavisinde kullanılan polyenler, azoller ve ekinokandinler olmak üzere üç ana antifungal ilaç grubu mevcuttur. Son yıllarda antifungal ajan sayısı da giderek artmaktadır. Tedavide antifungal ajan tercihi yaparken, etkenin duyarlılığı, enfeksiyon bölgesi, hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, azol grubu ajanların Candida türlerine etkisi fungistatik iken; amfoterisin B ve ekinokandin'lerin fungisid etkileri mevcuttur (79).

2.8.1. Polienler

Bu grup antifungaller amfoterisin B ve nistatini içerir. Fungal hücre membranında bulunan ergosterole bağlanarak iyon kanalları açar, hücre içindeki iyonlar hücre dışına geçerek hücre lizise uğrar ve fungisidal etki gösterir. Mantar duvarındaki ergosterole affinitesi, memeli hücre membranındaki kolesterolden daha

fazladır. Bu şekilde antifungal etkisinin yanında kolesterole bağlanarak memeli canlılarda sistemik yan etkilere yol açar. Sistemik yan etkilerinden en önemlisi nefrotoksistedir. Amfoterisin B'nin lipid formu, düşük nefrotoksik yan etki göstermesi nedeniyle tercih edilir (80,81).

Amfoterisin B çoğu *Candida* türüne etkilidir; ancak *C. lusitaniae* ve *C. guilliermondii* bu ajana direnç gösterebilir. Direnç mekanizması, mantarın ergosterol sentezini azaltıp, alternatif sterol sentezlenmesi şeklinde gerçekleşir (81).

2.8.2. Azoller

Azol grubu antifungaller; flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazoldür. Etki mekanizmaları, mantar hücre membranının temel bileşeni ergosterol sentezinden sorumlu olan lanosterol 14 α -demetilazı inhibe etmektir. Ergosterol yokluğunda mantarın hücre membranı yapısı ve fonksiyonu bozulur. Fungistatik etki gösterirler (81).

Azol grubu içerisinde en yaygın kullanılan flukonazol; oral biyoyararlanımı yüksek bir ajandır. Plazma proteinlerine az bağlanır, doku ve vücut sıvılarına kolaylıkla geçer. Sistemik kullanımda yan etki nadirdir. İlacın konsantrasyonu idrarda, kandan 10-20 kat fazladır, bu nedenle özellikle üriner kandida enfeksiyonlarda tercih edilir. Profilaktik tedavide en çok tercih edilen antifungaldir. Yüksek riskli immünsuprese hastalarda, kandida enfeksiyonu gelişimini önlemede etkisi kanıtlanmıştır. *C. krusei*, flukonazole intrinsik olarak dirençlidir (82,83).

Vorikonazol, flukonazolden daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir ve flukonazole dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin bazı izolatlarına karşı etkilidir, bu nedenle *C. krusei* etkenli kandidiyaziste, hastanın oral tedaviye geçiş aşamasında vorikonazol tercih edilebilmektedir. Büyük oranda karaciğerden elimine olur. Geçici görme bozukluğu ve karaciğer enzim yüksekliği en sık görülen yan etkisidir (84,85).

İtrakonazol, lipofilik ve plazma proteinlerine yüksek bağlanır. BOS ve idrar konsantrasyonları yetersizdir; fakat yağ dokusu ve eksudalarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Posakonazol, itrakonazol analogudur ve mayalara en az itrakonazol kadar etkilidir (84,85).

2.8.3. Ekinokandinler

Kaspofungin anidulafungin ve mikafungin antifungalleri bu gruptandır. Geniş spektrumlu ve parenteral formda antifungallerdir. Mantar hücre duvarı bileşeni olan 1,3- β -D glukan sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Beyin omurilik sıvısı, göz dokusu ve idrara konsantrasyonları yeterli değildir. Renal ve hepatik toksisiteleri diğer antifungallere göre daha düşüktür; fakat transaminaz enzimlerinde orta derecede artışa neden olabilirler. *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* üzerinde etkinlikleri daha az olmakla beraber klinik önem taşımaz (85).

Ekinokandinlerin, *C. albicans* etkenli biyofilm tabakasına karşı etkisi kanıtlanmış olup son zamanlarda kandidemi tedavisinde en üstün antifungal ajan olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzlarında, YBÜ’de takipli hastalarda ampirik tedavide antifungal tercihi için ekinokandinler önerilmektedir. Flukonazol, daha önce flukonazol almamış olan ve flukonazole duyarlı türler ile enfekte olmuş hastalarda bir alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (86,87).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastaların Seçimi ve Tanımlar

Araştırmamızda, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD çocuk yoğun bakım ünitesinde Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında takip edilen; 1 ay-18 yaş aralığındaki invaziv kandida enfeksiyonu tespit edilen hastaların klinik ve mikrobiyolojik kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. İnvaziv kandida enfeksiyonu, steril vücut sıvı kültürlerinden *Candida spp.* üremesi olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, yoğun bakımda yatış süresi, nötropeni varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (karbapenem, sefalosporin, glikopeptid, kinolonlar ve aminoglikozidler), sistemik steroid tedavisi, santral kateter varlığı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, trakeostomi varlığı, cerrahi ve majör invaziv girişimler, eşzamanlı bakteriyel koenfeksiyon varlığı; ayrıca izole edilen etkenlerin

üreme yeri, antifungal tedavi yanıtı, mortalite durumu hastane otomasyon sistemi hasta kayıt arşivinden elde edildi. Hastanın YBÜ yatış gün sayısı; alınan örneklerde kandida üreme tarihi ile hastanın YBÜ'ne kabul edildiği tarih arasındaki gün sayısı olarak kaydedildi. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, trakeostomi varlığı ve sistemik steroid kullanımı, invaziv kandida enfeksiyonu gelişmeden önceki iki haftalık süreç içerisinde değerlendirildi. Eşzamanlı bakteriyel sepsis ve nötropeni varlığı invaziv kandida enfeksiyonu gelişmeden önceki bir haftalık süreç içerisinde değerlendirildi. Cerrahi öyküsü ise enfeksiyon gelişiminden önceki 2 aylık zaman dilimine kadar incelendi. Nötropeni varlığı, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'den az olması olarak tanımlandı. İdrar ve trakeal aspirat örnek kültürlerinde anlamlı üreme $10^5/\text{mm}^3$ koloni sayısına eşit ve fazla *Candida spp.* olarak kabul edildi. 10^5 koloni/ mm^3 'ten az olan sonuçlar kolonizasyon veya kontaminasyon olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakıldı. Kandidemi, eşlik eden klinik belirti ve bulguların varlığında perifer ve/veya kateter kanından alınan bir ve birden fazla kültürde *Candida spp.* izolasyonu olarak tanımlandı. Aynı hastada farklı zamanda gelişen kandida enfeksiyonları, tekrarlayan kandida atakları olarak her enfeksiyon atağı çalışmaya dahil edildi. Hastaların mortalite durumu pozitif kandida kültüründen sonraki 60 gün içinde takip edildi. Bu zaman diliminde kaybedilen hastanın mortalite tarihi öncesinde steril kültürü görülememiş ise bu mortalitenin kandida ilişkili olduğu kabul edildi.

Ayrıca incelenen tüm demografik ve klinik değişkenlerin kandida tür dağılımı üzerine etkisini değerlendirebilmek için *C. albicans* ve non-albicans Candida (NAC) olarak iki grup karşılaştırılmıştır.

3.2. Mikrobiyolojik Yöntem

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden alınan kandida cinsi mantar izolatları mikrobiyoloji laboratuvarında incelenmiştir. Laboratuvarımıza gelen kan kültür şişeleri BD BACTECTM kan kültürü cihazına yerleştirilmiştir. 24 saat sonra pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden direkt yapılan Gram boyamada Gram pozitif boyanmış mantar elemanları aranmıştır. Pozitif şişelerden CHROMagar Candida besiyeri ve Sabouraud Dektroz Agar (SDA) pasajları yapılmıştır. Kültürler bakteriyolojik olarak 18-24 saatlik, mikolojik olarak da 18-72 (bazen 1 hafta) saatlik

35-37°C'lik etüvdeki inkübasyonları sonunda üremeleri yönünden değerlendirilmiştir. Kolonilerin morfolojik incelemeleri, gram boyamaları ve pasajlamalarının yapılmasının ardından MALDITOFF MS (matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi) tekniği ile Candida türleri olarak identifikasyonu tamamlanmıştır.

3.3. İstatistik

İstatistiksel analizler için SPSS 29.0 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için p değerinin 0,05'ten küçük olması kabul edilmiştir. Değişkenlerin tanımlayıcı analizleri yapılmış, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan ve interquartil range (çeyrekler arası açıklık) değerleri ile birlikte verilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare ve Fisher kesinlik testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılım Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir ve değişkenlerin tamamının normal dağılıma uymadığı belirlenmiştir. Bu nedenle kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Ocak 2018-Aralık 2022 tarihi arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve invaziv kandida enfeksiyonu tanısı alan 1 ay-18 yaş aralığındaki 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları ve üreme sayıları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $63,6 \pm 61,4$ ay, ortanca yaşı 39,0 (IR:8-113,75) ay idi. Hastaların %52,3'ü (N:23) erkek, %47,7'si (N:21) kadın cinsiyet idi.

Tablo 4.1. Araştırmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri

Değişken Tipi		
Yaş (ay)		
Ortalama±SS	63,6 ±61,4	
Medyan (25p-75p)	39,0 (8-113,75)	
	N	%
Cinsiyet		
Kız	21	47,7
Erkek	23	52,3
Altta yatan hastalık		
Nöroloji	10	22,7
Onkoloji	8	18,2
Kardiyoloji	7	15,9
KİT*	3	6,8
Metabolizma	3	6,8
Hematoloji	2	4,5
Nefroloji	2	4,5
Gastroenteroloji	2	4,5
Göğüs hastalıkları	2	4,5
Enfeksiyon	2	4,5
Endokrinoloji	1	2,3
Yanık	1	2,3
KBB	1	2,3
Enfeksiyon sayısı		
1	44	83,0
2	7	13,2
3	1	1,8

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Tablo 4.1’de yoğun bakımda takip edilen hastaların komorbid hastalıkları belirtilmiştir. Komorbid hastalıklar içerisinde; nörolojik hastalık 10 (%22,7), hematolojik-onkolojik malignensi 8 (%18,2), konjenital kalp hastalıkları 7 (%15,9), kemik iliği transplantasyonu 3 (%6,8), metabolik hastalık 3 (%6,8), hematolojik

hastalık 2 (%4,5), gastroenterolojik hastalık (ikisi de karaciğer nakil hastası) 2 (%4,5), göğüs hastalıkları 2 (%4,5), böbrek hastalığı (biri diyaliz, diğeri böbrek nakil hastası) 2 (%4,5), enfeksiyon hastalıkları 2 (%4,5), endokrinolojik hastalık 1 (%2,3), subglottik stenoz 1 (%2,3) ve 3. derece yanık 1 (%2,3) hastada vardı. Toplamda 44 hasta ve 53 adet invaziv kandida enfeksiyonu atağı mevcuttu. 7 (%13,2) hastada iki kez ve 1 (%1,8) hastada üç kez kandida enfeksiyon atağı gelişti.

4.2. Candida Türleri ve Kültür Özellikleri

Tablo 4.2’de Candida türleri, üreme yerleri ve eşlik eden bakteri koenfeksiyonu gösterilmektedir. Kültür üremelerinde non-albicans Candida (NAC) grubu %77,4 ile çoğunluğu oluşturmuştur. Türler içinde en çok izole edilen %41,5 ile *C. parapsilosis*, ikinci sıklıkta %22,6 ile *C. albicans*, üçüncü sıklıkta %9,4 ile *C. tropicalis* üremiştir. Kültürde izole edilen diğere etkenler *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. orthopsilosis* ve *C. glabrata* olmuştur. Kültürde 4 (%7,5) kandida izolatu tür bazında izole edilemediği için *Candida spp.* olarak belirtildi.

Enfeksiyonun kaynağı %86,8’inde kan dolaşımı idi. Bunlardan 13’ü (%24,5) sadece perifer kan üremesi, 15’i (%28,3) hem perifer hem katater kanı üremesidir. 18 (%34) vakada ise katater kültüründe kandida pozitif iken perifer kültüründe pozitiflik saptanamadı. Kan dışında 5 (%9,4) hastanın idrarında, 2 (%3,8) hastanın trakeal aspirat kültüründe anlamlı kandida üremesi (koloni sayısı $\geq 10^5/\text{mm}^3$) saptanmıştır (Tablo 4.2).

Eşzamanlı bakteriyel koenfeksiyon 14 (%26,4) hastada tespit edilmiş olup hastaların kültüründe en sık *Staphylococcus spp.* 4 hastada (%7,5), ikinci sıklıkta *Pseudomonas aeruginosa* 3 hastada (%5,7) görülmüştür. *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia* diğere eşlik eden bakteriyel enfeksiyon etkenleridir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Araştırma sürecinde kültür sonuçlarının ve ilgili bilgilerin dağılımı

Değişken Tipi	N	%
Candida türü		
<i>C.albicans</i>	12	22,6
Non-albicans Candida	41	77,4
Candida suşu		
<i>C. parapsilosis</i>	22	41,5
<i>C. albicans</i>	12	22,6
<i>C. tropicalis</i>	5	9,4
<i>C. spp</i> (tanımlanamamış)	4	7,5
<i>C. krusei</i>	2	3,8
<i>C. kefyr</i>	2	3,8
<i>C. lusitaniae</i>	2	3,8
<i>C. guilliermondii</i>	2	3,8
<i>C. orthopsilosis</i>	1	1,9
<i>C. glabrata</i>	1	1,9
Üreme yeri		
Periferik kan	13	24,5
Kateterden kan	18	34,0
Perifer+katater kan	15	28,3
Trakeal aspirat	2	3,8
İdrar	5	9,4
Bakteriyel koenfeksiyon		
Yok	39	73,6
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	7,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	5,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,8
<i>Escherichia coli</i>	2	3,8
<i>Streptococcus spp.</i>	1	1,9
<i>Enterococcus spp.</i>	1	1,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1,9

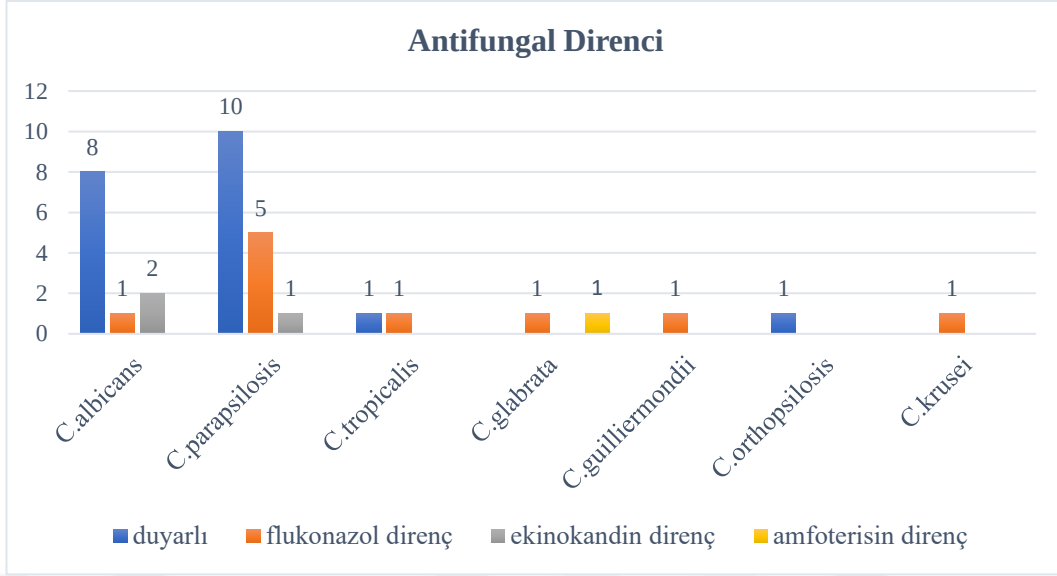
4.3. Antifungal Tedavi ve İlaç Direnci

Tablo 4.3'te hastaların enfeksiyon saptanmadan önce almakta oldukları antifungal tedavi ve enfeksiyon sonrası başlanan antifungal tedavileri, tedavi süreleri ve kültür temizlenme süreleri gün olarak belirtilmiştir. Antifungal tedavi gün sayısı ortalaması $15,0 \pm 11,4$, ortancası 14 (IR:5,5-21,0) gündü. Candida enfeksiyonu saptanmadan önce en çok kullanılmakta olunan antifungal amfoterisin B olup 7 (%13,2) hasta kullanılmaktaydı. Enfeksiyon sonrası başlanan, en sık ekinokandin grubu (%46,9), ikinci sıklıkta amfoterisin-B (%30,2), en az %15,1 ile flukonazol antifungal

ajan idi. 4 (%7,5) hasta kandida üremesi sonrası tedavi almamıştır (bunlardan ikisi katater ilişkili kandidemi olup birinin katateri çekilmiş ve kontrol kültürü steril görülmüştür; diğeri tedavi başlanamadan ex olmuştur, bir diğeri TAK’de kandida üremesi taburculuk sonrasında raporlanmıştır; bir diğeri ise idrar kültür üremesi olup sondası çıkartılarak kontrol gönderilen kültürü steril sonuçlanmıştır). Kültür temizlenme gün sayısı, kandida pozitif olan kültürün steril olana kadarki süreci ifade eder. Kültür temizlenme gün sayısı ortalaması $10,5 \pm 6,3$ gün, ortancası 10 (IR:6,0-15,0) gün idi.

Tablo 4.3. Kullanılan antifungal tedavilere ilişkin değişkenler

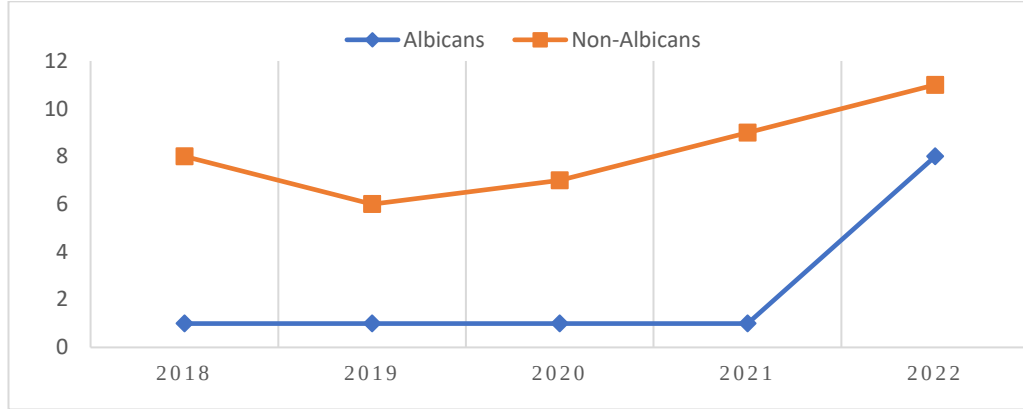
Değişken Tipi		
Antifungal tedavi gün sayısı		
Ortalama $\pm$ SS		15,0 $\pm$ 11,4
Medyan (25p-75p)		14,0 (5,5-21,0)
Kültür temizlenme gün sayısı		
Ortalama $\pm$ SS		10,5 $\pm$ 6,3
Medyan (25p-75p)		10,0 (6,0-15,0)
Değişken Tipi	N	%
Antifungal		
Tedavi almamış	4	7,5
Amfoterisin-b	15	28,3
Kaspofungin	13	24,5
Mikafungin	11	20,8
Flukonazol	8	15,1
Kaspofungin + amfoterisin-b	1	1,9
Mikafungin+ vorikonazol tedavi	1	1,9
Öncesinde kullanılan antifungal		
Öncesinde tedavi yok	36	67,9
Amfoterisin-b	7	13,2
Flukonazol	3	5,7
Mikafungin	3	5,7
Kaspofungin	2	3,8
Vorikanazol	1	1,9
İtrakonazol	1	1,9



Grafik 4.1. Antifungal direnç grafiği

Çalışma yaptığımız merkezde her izolattan antifungal duyarlılık testi çalışılmamış olması nedeniyle antifungal duyarlılık verilerimiz kısıtlıdır ve yüzdelik oran çıkarılmamıştır. Grafik 4.1’de *C. albicans* izolatlarının birinde flukonazol, ikisinde mikafungin direnci; *C. parapsilosis* izolatlarının 5’inde flukonazol direnci; *C. tropicalis* izolatlarının birinde flukonazol direnci; *C. glabrata* izolatlarının birinde hem amfoterisin-b hem flukonazol direnci; *C.guilliermondi* izolatlarının birinde flukonazol direnci, *C. krusei* izolatlarının birinde flukonazol direnci saptanmıştır. Amfoterisin B direnci sadece *C. glabrata*’da görüldü. Ekinokandinlere direnç hem *C. albicans* hem de *C. parapsilosis* suşlarında görüldü. Bunların haricinde kültür üremelerinde saptanan *C. lusitaniae* ve *C. keyfr* izolatlarından antifungal duyarlılık testi bulunmaması nedeniyle grafiğe dahil edilmedi.

4.4. Albicans ve Non-albicans Candida Gruplarının Karşılaştırması



Grafik 4.2. Candida türlerinin yıllar içindeki dağılımı

Grafik 4.2’de kandida etkenlerinin yıllara göre dağılım ve değişim grafiği gösterilmektedir. Çalışmanın yapıldığı 5 yıllık zaman diliminde her yıl NAC türleri ön planda görülmüştür. NAC türünde 2018 yılında 8 vaka, 2019 yılında 6 vaka, 2020 yılında 7 vaka, 2021 yılında 9 vaka, 2022 yılında 11 vaka; *C. albicans* türü ise 2018-2021 yılları arasında her yıl 1 vaka sayısı ile sabit seyredip 2022 yılında 8 vaka saptanmıştır.

Tablo 4.4. Candida türleri ile çalışmaya alınan hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken Tipi	Albicans		Non-Albicans		p
Yaş (ay)					
Ortalama±SS	55,4±49,1		71,2±68,5		0,573 ¹
Medyan (25p-75p)	35,0 (11,3-108,3)		46,0 (8,0-123,5)		
	N	%	N	%	p
Cinsiyet					
Kız	5	17,9	23	82,1	0,378
Erkek	7	28,0	18	72,0	
Hasta grubu*					
İmmünsuprese	4	33,3	12	29,3	1,000 ²
Nörolojik	2	16,7	10	24,4	0,711 ²
Kardiyolojik	2	16,7	8	19,5	1,000 ²
Diğer	4	33,3	11	26,8	0,722 ¹

Tablo 4.4'te *C. albicans* ve NAC grupları arasında hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları açısından karşılaştırma yapılarak incelenmiştir. *C. albicans* grupta hastaların yaş ortalaması $55,4 \pm 49,1$ ay, yaş ortancaları 35 (IR: 11,3-108,3) ay idi. NAC grubunda yaş ortalaması $71,2 \pm 68,5$ ay, yaş ortancaları 46 (IR: 8,0-123,5) ay idi. İki grupta hasta yaşı açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p=0.573$). Erkek hastaların %28'inde *C. albicans* etken iken, kadın hastalarda bu oran %17,9 idi. Candida türü ve hasta cinsiyeti arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.378$). En sık eşlik eden komorbid hastalıklar açısından kategorize edilen hastalık grupları; immünsuprese (hematolojik ve solid organ malignansileri, kemik iliği ve organ nakil hastaları), nörolojik, kardiyolojik ve diğer hastalıklar olarak sınıflandırıldı. Candida enfeksiyonu en fazla immünsuprese hasta grubunda görülmüştür. Ancak Candida türleri arasında komorbid hastalık açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=1$, $p=0,711$, $p=1$, $p=0,722$).

Tablo 4.5'te Candida izolatlarının üreme yerleri, kullanılan antifungal tedavi ve süreleri, kültür temizlenme gün sayısı *C. albicans* ve NAC türleri arasında karşılaştırıldı. Her iki kandida grubunda da enfeksiyon kaynağının en çok kan dolaşımı olduğu görüldü ancak iki kandida grubu arasında kandidemili hasta sayısı açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,329$). Kan haricinde trakeal aspirat kültüründen 2 hastada (%4,9) ve idrar kültüründen 5 hastada (%12,2) kandida üremesi olmuştur ve bunların tamamı NAC türündedir. Trakeal aspirat ve idrar kültürleri örneklem sayısı azlığı nedeniyle bu iki karşılaştırmada 'p' değeri çıkmamıştır.

Tablo 4.5. Candida türlerinin üreme yeri, antifungal tedavi ve kültür temizlenme süreleri ile ilişkisi

Değişken Tipi	Albicans		Non-Albicans		P
	N	%	N	%	
Üreme yeri*					
Kan	12	100,0	34	82,9	0,329 ¹
Trakeal aspirat	0	0,0	2	4,9	N/A
İdrar	0	0,0	5	12,2	N/A
Antifungal					
Tedavi almamış	0	0,0	4	100,0	
Flukonazol	3	37,5	5	62,5	
Amfoterisin-B	0	0,0	15	100,0	
Kaspofungin	6	46,2	7	53,8	
Mikafungin	3	27,3	8	72,7	
Kaspofungin+amfoterisinB	0	0,0	1	100,0	
Mikafungin+vorikonazol tedavi	0	0,0	1	100,0	
Değişken Tipi	Albicans		Non-Albicans		P
Antifungal tedavi gün sayısı					
Ortalama±SS	17,7±15,0		14,3±10,1		
Medyan (25p-75p)	13,0 (7,0-27,8)		14,0 (4,0-21,0)		0,725 ²
Kültür temizlenme gün sayısı					
Ortalama±SS	9,6±5,3		10,9±6,7		
Medyan (25p-75p)	8,5 (4,8-15,3)		10,0 (6,0-14,5)		0,699 ²

* Sütun yüzdesi verilmiştir.

¹ Fisher'in kesinlik testi kullanılmıştır.

² Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.5'e göre antifungal tedavide amfoterisin B'nin sadece NAC türü enfeksiyonlarda tercih edildiği görülmektedir. NAC türü enfeksiyonlarda birinci sıklıkta ekinokandin grubu (n:17), ikinci sıklıkta amfoterisin-B (n:16) tercih edilmiştir. *C. albicans* enfeksiyonlarında birinci sıklıkta ekinokandin (n:9), ikinci sıklıkta flukonazol (n:3) tedavisi kullanılmıştır, amfoterisin-b ise tercih edilmemiştir. NAC grubunda 2 vakanın ikili kombine antifungal ile tedavi edildiği görülmektedir. *C. albicans* enfeksiyonları grubunda tedavi gün sayısı ortancası 13,0 (IR:7-27,8) gün; NAC grubunda tedavi gün sayısı ortancası 14 (IR:4-21) gün idi. *C. albicans* grubunda kültür temizlenme gün sayısı ortancası 8,5 (IR:4,8-15,3) gün; NAC grubunda kültür temizlenme gün sayısı ortancası 10 (IR:6-14,5) gün idi. Candida türleri arasında verilen antifungal tedavi gün sayısı ve kültür temizlenme gün sayısı açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,725, p=0,699).

4.5. Sağlık Hizmetleri ve Candida ilişkisi

Tablo 4.6. Candida türlerinin hasta kliniği ve sağlık hizmetleri ilişkili değişkenler ile ilişkisi

Değişken Tipi	Albicans		Non-Albicans		p
Yatış gün sayısı					
Ortalama±SS	27,9±28,1		27,2±45,3		0,587 ¹
Medyan (25p-75p)	20,0 (5,5-44,5)		14,0 (4,5-33,5)		
	N	%	N	%	
Nötropeni					
Yok	9	22,5	31	77,5	1,000 ¹
Var	3	23,1	10	76,9	
Trakeastomi					
Yok	11	27,5	29	72,5	0,253 ¹
Var	1	7,7	12	92,3	
Mekanik Ventilasyon					
Yok	5	23,8	16	76,2	1,000 ¹
Var	7	21,9	25	78,1	
TPN*					
Yok	7	20,0	28	80,0	0,730 ¹
Var	5	27,8	13	72,2	
SVK*					
Yok	3	27,3	8	72,7	0,697 ¹
Var	9	21,4	33	78,6	
Cerrahi girişim					
Yok	10	25,0	30	75,0	0,707 ¹
Var	2	15,4	11	84,6	
Steroid					
Yok	8	24,2	25	75,8	1,000 ¹
Var	4	20,0	16	80,0	

*SVK= Santral Venöz Kateterizasyon, * TPN: Total Parenteral Nutrisyon

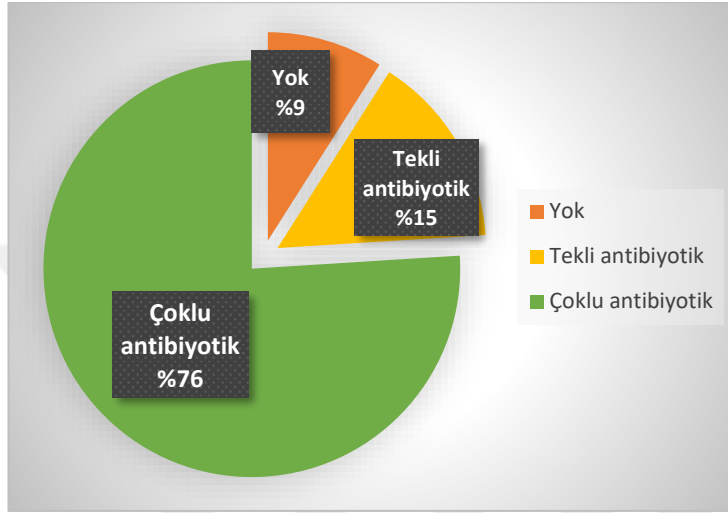
Hastaların tümünün YBÜ’nde takip edilmesi nedeniyle, hastalarda sağlık hizmetleri ve invaziv girişimler ilişkili risk faktörlerinden en az biri mevcuttu. Tablo 4.6’da YBÜ yatış günü uzunluğu, nötropeni varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, trakeostomi varlığı, mekanik ventilatör kullanımı, total parenteral nutrisyon, santral katater varlığı, cerrahi öykü varlığı ve sistemik steroid tedavisinin Candida türleri gelişimine etkisi incelenmiştir. Candida türleri arasında, bu klinik değişkenler açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=1, p=0,253, p= 1, p=0,73, p=0,697, p=0,707, p=1). *C. albicans* grubunda hastaların ortancası 20 (IR:5,5-44,5) gün, NAC grubunda yatış gün sayısı ortancası 14,0 (IR:4,5-33,5) gündür. İki Candida tür grubu arasında YBÜ yatış gün sayısı açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,587).

Tablo 4.7. Candida türleri ile antibiyotik tedavisi arasındaki ilişki

Değişken Tipi	Albicans		Non- albicans		p
Antibiyotik kullanım gün sayısı					
Ortalama±SS	8,0±5,6		9,8±6,4		0,535 ¹
Medyan (IQR)	8,0 (2,5-14,0)		9,0 (5,0-12,8)		
	N	%	N	%	p
<10 gün	5	55,6	15	53,6	1,000 ²
≥10 gün	4	44,4	13	46,4	
Anaerobik antibiyotik					
Var	9	75,0	26	63,4	0,739 ²
Pip-tazo	2	16,7	7	17,1	-
Meropenem	6	50,0	18	43,9	
Metronidazol	1	8,3	0	0,0	
Pip-tazo ve meropenem	0	0,0	1	2,4	
Çoklu antibiyotik kullanımı					
Var	12	100,0	26	63,4	0,012²
Karbapenem					
Var	6	50,0	18	43,9	0,709
Sefalosporin					
Var	4	33,3	8	19,5	0,434
Glikopeptit					
Var	10	83,3	13	31,7	0,002
Amiglikozid					
Var	2	16,7	5	12,2	0,650 ²
Kinolon					
Var	0	0,0	4	9,8	0,563 ²

Sağlık hizmetleri ilişkili risk faktörlerinden biri olan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin Candida türlerine etkisi tablo 4.7’de gösterilmiştir. Hastaların kandida enfeksiyonu saptanmadan önceki 14 günlük süreçte antibiyotik sayısı ve türleri incelendi. *C. albicans* grubunda hastaların antibiyotik kullanım gün sayısı ortancası 8 (IR:2,5-14,0) gün, NAC grubunda hastaların antibiyotik kullanım gün sayısı ortancası 9 (IR:5,0-12,8) gün idi. Her iki grup arasında antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,535). Antibiyotik sınıflandırmasında geniş spektrumlu antibiyotikler (karbapenem grubu, sefalosporin grubu, glikopeptid grubu, aminoglikozid grubu ve kinolon grubu), anaerop özellikli antibiyotikler (piperasilin-tazobaktam, meropenem, metronidazol) ve 2≤ sayıda antibiyotik kullanımı değişkenleri tabloda verilmiştir. *C. albicans* grubundaki 12 hastanın tamamının

(%100) çoklu antibiyotik kullandığı görüldü, NAC türlerinde ise 26'sında (%63,4) çoklu antibiyotik kullanımı görüldü. Çoklu antibiyotik kullanımının ($2 \leq$ sayıda) ve glikopeptid türevi antibiyotik kullanımının, *C. albicans* enfeksiyonunu arttırdığına ilişkin istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,012$, $p=0,002$).



Grafik 4.3. Antibiyotik kullanım oranları

Grafik 4.3'te hastaların %91'inin enfeksiyon öncesinde antibiyotik kullanmakta olduğu; %76'sının çoklu antibiyotik kullanmakta olduğu görülmektedir. Hastalarda en sık gözlenen tedavi değişkeni, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır.

4.6. Candida ve Mortalite İlişkisi

Tablo 4.8'de gösterildiği üzere kandida enfeksiyonu gelişen 44 hastadan 19'u (%43,2) 60 gün içerisinde mortal seyretmiştir. Ölen hastaların %85,7'inin mortalite nedeni kandida sepsisi iken, %23,1'i kandida sepsisi ile ilişkili olmaksızın başka nedenlere bağlı öldü (Tablo 4.9). Kandidanın mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Kandida sebepli mortalitelerin 11 tanesi non-albicans Candida türünde, 1 tanesi *C. albicans* türünde idi.

Tablo 4.8'de kaybedilen hastaların, pozitif kültür alındığı tarihten hastanede ölüm tarihine kadar geçen gün sayısı, mortalite gün sayısı adı altında belirtildi. Mortalite gün sayısı ortancası 6 (IR:3-22) gün idi.

Tablo 4.8. Mortalite gün sayısı ve oranı

Mortalite gün sayısı		
Ortalama±SS	14,5±15,5	
Medyan (25p-75p)	6,0 (3-22)	
	N	%
Sağ	25	56,8
Ölüm	19	43,2

Tablo 4.9. Kandidanın mortaliteye etkisi

Mortalite	Sağ		Ölüm		p
	N	%	N	%	
Candida ilişkisi					
Yok	30	76,9	9	23,1	<0,001
Var	2	14,3	12	85,7	

¹ Fisher'in kesinlik testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Kandidalar, invaziv fungal enfeksiyonlara en sık neden olan mantarlardır. Sağlıklı insan florasında yaygın olarak bulunan kandida, konağın bağışıklık durumu ve çevresel faktörlere bağlı olarak basit mukokutanöz hastalıktan invaziv kandida enfeksiyonuna kadar ilerleyen klinik tablolara neden olmaktadır. İnvaziv kandida enfeksiyonları, son yıllarda hastanede yatarak takip edilen hastalara uygulanan santral kateter ve invaziv girişimler, parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi vb. sağlık hizmetleri nedeniyle artış göstermekte olup özellikle YBÜ'de yatan hastalarda ciddi morbidite ve mortalitelere neden olmuştur (88,89).

C. albicans, kandida hastalıklarında en sık izole edilen etkindir; ancak zamanla non-albicans Candida suşları öne çıkmışlardır. Bu epidemiyolojik değişikliğin çevre faktörleri ve artan sağlık hizmetlerinden kaynaklandığını bildiren çalışmalar vardır (90). Özellikle azol türevi antifungallerin yaygın kullanımı; *C. albicans* türü içerisinde

azol dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olurken, azollere intrinsik dirençli *C. glabrata* gibi suşların artışına da yol açmıştır (90,91). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Afrika ve Asya-Pasifik bölgelerinden 40 ülkeyi kapsayan uluslararası ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Programı verilerine göre 1997-2000 yıllarında toplanan invaziv *Candida* izolatlarının içerisinde %70,9'u *C. albicans*'tır. 2000'li yıllardan itibaren *C. albicans* çoğu yerde hala baskın tür olsa da *albicans* dışı türlerde ciddi bir artış bildirilmiştir (91,92). Ülkemizde yapılan çoğu klinik araştırmada *C. albicans*'tan sonra *C. parapsilosis* en sık görülen ikinci tür olarak bildirilmiştir (93,97).

Bizim çalışmamızdaki 53 invaziv *Candida* izolatının %77,4'ü non-*albicans* *Candida* türü idi. En sık etken olarak *C. parapsilosis* (%41,5), ikinci sırada *C. albicans* (%22,6), üçüncü sırada *C. tropicalis* (%9,4) yer aldı. *C. parapsilosis* baskınlığı yaygın görülen bir durum değildir; fakat bulduğumuz sonuca paralel çalışmalar literatürde mevcuttur. Öncü ve ark. araştırmasında yenidoğan ve çocuk YBÜ'ndeki İK vakalarında *C. parapsilosis*'i en sık etken olarak belirtmişlerdir (94). Yine Çiftdoğan ve arkadaşlarının, çocuk YBÜ'de 7 yaş ve üstü İK tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada *C. parapsilosis*'i en sık etken bulmuşlardır (95). Bu sonuçlar, NAC türlerinin özellikle de *C. parapsilosis*'in tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de daha çok önem kazandığını göstermektedir. Özellikle YBÜ'de yapılan araştırmalarda, *C. parapsilosis*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyonlarda artış bildirilmiştir. Bu patojenin kalıcı cihazlar üzerinde biyofilm oluşturma yeteneği sayesinde, YBÜ'de sıklıkla kullanılan üriner kateter ve damar yolu kateterlerinde kolonileşmesi hastane salgınlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (96).

Çalışmamızdaki hastalar, demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve eşlik eden komorbid hastalıkları açısından literatürdeki çalışmalarda bildirilen hasta özelliklerine benzerdi. *C. albicans* ve NAC türlerine bağlı invaziv enfeksiyonların arasında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalık açısından anlamlı fark yoktu. Hastalarımızın tamamında altta yatan en az bir kronik hastalık mevcut idi. En yaygın olarak immünsupresyona yol açan hastalıklar (çoğunlukla malignansiler ve kemik iliği transplantasyonları), nöromusküler hastalıklar (SMA tip-1 ve serebral palsi) ve konjenital kalp hastalıkları mevcuttu. Onkoloji hastalarımızın yoğunlukta olması nedeniyle hastalarımızın %79'unda santral venöz kateter (SVK) mevcuttu. SVK bulunan hastalarda *C.*

parapsilosis sayıca daha fazla üremesine rağmen çalışmamızda, *C. parapsilosis* ile malignite veya SVK değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Çağan ve ark. İK tanılı hastalarında altta yatan hastalık olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde malignite, doğumsal kalp hastalığı ve nörolojik hastalıkları ön planda belirtmişlerdir (97).

İnvaziv kandida hastalığına etken olan patojen, genellikle konakçının kendi florasından kaynaklanır; ancak sağlık çalışanlarının elleriyle bulaş olarak hastalık ekzojen yolla da gerçekleşebilir. Lin ve arkadaşlarının araştırmasında YBÜ’de sağlık çalışanlarının ellerinden, hastaların santral kateter bölgesinden ve tıbbi cihazlardan kültür örnekleri alınmış olup sağlık çalışanlarının %26’sının ellerinin *C. parapsilosis* ile kolonize olduğu görüldü ve sağlık çalışanlarından elde edilen ile hastada enfeksiyon meydana getiren izolatın aynı genetik yapıda olduğu sonucuna varılmıştır (98).

Çalışmamızda hastaların YBÜ’nde olması nedeniyle kandida hastalığı açısından risk oluşturabileceğini düşündüğümüz tedavi bakım hizmetleri ve invaziv işlemlerden en az biri mevcuttu. Vakalarımıza en çok uygulanan tedavi hizmetleri sıklık sırasıyla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (%91), santral venöz kateter (% 79), mekanik ventilasyon (%60), sistemik steroid tedavisi (%37), parenteral beslenme (%33) ve klinik özellik olarak trakeostomi (%25), nötropeni (%25) ve cerrahi öykü varlığı (%25) idi. Hastane yatış süresinin uzaması, araya giren nozokomiyal enfeksiyonlar ve enfeksiyon harici komplikasyonların artmasına yol açabilir. Fakat bizim çalışmamızda tüm bu değişkenler ile *C. albicans* ve NAC türleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı; daha ayrıntılı olarak karbapenem, sefalosporin, glikopeptid, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotikler; anaerob özellikli antibiyotikler (piperasilin-tazobaktam, meropenem, metronidazol) ve çoklu antibiyotik (2 veya daha fazla) kullanımı; ayrıca antibiyotik kullanım süresi ile *Candida* türleri ilişkisi karşılaştırılmıştır. Çoklu antibiyotik ve glikopeptid türevi antibiyotik kullanımı ile *C. albicans* enfeksiyonları istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer antibiyotik grupları ile *C. albicans* ve NAC grupları arasında istatistiksel fark saptamadık. Gastrointestinal sistem florasında anaerob yoğunlukta bakteriler ile birlikte yaşayan kandidalar, az sayıda ve denge halinde bulunmaktadır;

fakat antibiyotik kullanımına bağıli bakteri sayısı azalır ve ekolojik dengenin bozulması ile kandidalar çoğalmaya başlar. Bununla beraber hastanın bağırsak mukozası bütünlüğünün bozulması ve immün fonksiyon bozukluğu durumunda kandidalar bağırsak duvarını geçerek hematogen yayılım yapabilir (98,99). Lin ve ark. çalışmasında çeşitli antibiyotikler ile kandidemi arasındaki ilişkiyi incelenmiş, *C. albicans* 1. kontrol grubu, *C. krusei* veya *C. glabrata* 2. kontrol grubu alınmıştır. *C. albicans* etken kandidemilerde, önceden kullanılan herhangi bir antibiyotik grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; piperasilin-tazobaktam ve vankomisin antibiyotikleri ile *C. glabrata* ve *C. krusei* kandidemisinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (98). Nijerya’da Ifeoma ve ark. yaptığı çalışmada 1-12 yaş arası dışkısında kandidiyazis ($\geq 10^5$ koloni/ml) saptanan olguların %42,3’ünün son üç hafta içinde antibiyotik kullanma öyküsü olduğu; yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olmayanların ise %20,8 olduğu bildirildi. Çalışmada, Nijerya’da insanların sağlık kuruluşlarından bağımsız ve denetimsiz şekilde antibiyotik kullandığı belirtilmiştir (100). Agrawal ve ark. çalışmasında YBÜ’ de vankomisin ve anaerobik etkili olan metronidazol antibiyotiklerinin kullanıldığı olgularda kandideminin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (107).

İnvaziv kandidiyazis tedavisinde azol grubu antifungaller, ağızdan biyoyararlanımı yüksek olması ve güvenilir olmaları nedeniyle en sık kullanılan ajanlardır. Koruyucu ve ampirik tedavide yaygın kullanılmaları zamanla azol dirençli *Candida* türlerinde artış sorununa neden olmuştur. Yakın zamanda flukonazol tedavisi almış olmanın flukonazole dirençli kandida enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (100). Barchiesi ve ark. çalışmasında flukonazole dirençli saptanan kandida suşlarının diğer azollere azalmış duyarlılıkta olduğunu özellikle flukonazol dirençli *C. albicans* suşlarının itraconazol için MİK değerlerinin daha yüksek saptandığını bildirmişlerdir (101). Literatürde İK tedavisinde amfoterisin B direnci nadir görülmektedir. *Candida lusitanae* ve *C. guilliermondii* ’nin, çoğunlukla amfoterisin B’ye karşı dirençli olduğu bildirilmiştir (102). Fakat bizim çalışmamızda *C. guilliermondii* izolatu flukonazole dirençli, amfoterisin B’ye duyarlı idi. Bunun yanında merkezimizde antifungal duyarlılık testinin, tüm *Candida* izolatlarında uygulanmamış olmasına rağmen mevcut olan antifungal duyarlılık verileri ile değerlendirme yaptık. Amfoterisin B direncini sadece *C. glabrata*; ekinokandin

direncini ise hem *C. albicans* hem de *C. parapsilosis* izolatlarında saptadık. Merkezimizde *C. lusitaniae* ve *C. kefyr* suşlarından antifungal duyarlılık testi çalışılmamış idi. Antifungal duyarlılığı incelenmiş izolatların tümü içerisinde flukonazol direnci %29,5 olup *C. parapsilosis* izolatlarında ise direnç %31,2 görüldü; fakat bu yüzdeler, tüm örnekleme kapsamaması nedeniyle yanıltıcı olabilir. Türkiye'de on iki adet üçüncü basamak sağlık merkezinde çalışılan antifungal direnç verilerinde *C. parapsilosis*'in flukonazole genel direnç ortalaması %7,7 olup merkezler arasında büyük farklılıklar (%0-47,1) görülmüştür (102).

Çalışmamızdaki İK tedavisinde antifungal ajan olarak en çok ekinokandin grubu (%47), ikinci sıklıkta amfoterisin B (%30,2), en az sıklıkla flukonazol (%15,1) tercih edilmişti. Sadece 2 olguda, kandidiyazis için ikinci bir antifungal ajana ihtiyaç duyulmuş, hastaların çoğunun tedavisinde monoterapi kullanılmıştı. Yunanistan'da çocuk YBÜ'nde yapılan çok merkezli çalışmada İK vakaların çoğuna (%73,7) başlangıç tedavisi olarak amfoterisin-B verildiği belirtildi (103). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) kılavuzunda nötropenik olmayan çocuk hastalarda başlangıç tedavisi olarak öncelikle ekinokandin tedavisini önerilmektedir. Azol grubu ilaçların daha az etkinliğe sahip olduğu ve bu hasta grubunda dirençli NAC türlerinin artması nedeniyle, azol grubunun önemini kaybettiği belirtilmiştir. Başlangıç tedavisi olarak ekinokandin başlanan hasta, klinik olarak stabil olduğunda azol grubu antifungale geçilmesi şeklinde tedavi yaklaşımı önerilir. Flukonazol direnci, ekinokandin dirençli izolatlarda sık görülebilen bir durumdur. Kanıtlanmış veya şüphelenilen hem flukonazol hem de ekinokandin dirençli suşlarda amfoterisin B tedavisi uygundur. Aynı kılavuzda nötropenik olan hastalar için ise amfoterisin-B ve ekinokandin birinci basamak antifungal ajan olarak önerilmektedir (104). Bu güncel bilgiler doğrultusunda, çalışma yaptığımız merkezde NAC suşlarının yaygınlığı ve flukonazol direnci göz önünde bulundurulursa, başlangıç tedavisinde en sık tercih ettiğimiz ekinokandinler iyi bir seçenek olarak görülmektedir.

İnvaziv kandidiyazis, mantar ilişkili mortalitelerin önde gelen nedenlerinden biridir. Çocuk YBÜ'de invaziv kandidiyazise atfedilen mortalite oranları %10-49 arasında değişmektedir (1,105). Stamos ve ark. çalışmasında altta yatan hastalıkların malignite, kalp hastalığı ve kısa bağırsak sendromu olduğu 70 pediatrik vaka içerisinde

mortalite oranını %19 belirtmişlerdir (106). Araştırmamızda hastaların %43,2'sinde kandida enfeksiyonu sonrası mortalite görülmüştür. Kaybedilen hastaların mortalite sebeplerini, kandida sepsis ilişkili ve diğer nedenler olmak üzere ikiye ayırdık. Kandida enfeksiyonu olan hastalarımızın mortalitelerin %85,7'si kandida sepsisi ilişkili olarak saptandı ve çalışmamızda kandidanın mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda kandidemi ile ilgili klinik şüphe varlığında, pozitif kan kültürü raporu çıkmadan hastalarımıza antifungal tedavinin başlandığı görüldü. Aynı zamanda hastalarda kateter üzerinde pozitif üreme sinyali görüldüğü zaman kateterleri mutlaka çıkarılmıştır. Literatürde kandidaların yabancı cisim üzerinde biyofilm tabakası oluşturarak konak savunmasından ve antifungal etkisinden korunduğuna dair birçok veri mevcuttur. Kandidemili hastalarda yapılan çalışmada kateter ilişkili kandidemilerde kateterin çıkarılmadan tedavi edildiği hastalardaki ölüm oranı %41 iken kateterin çıkarıldığı hastalarda %21 olmak üzere mortalitede önemli bir fark görülmüştür (106).

Sonuç olarak, çalışmamızda çoklu antibiyotik ve glikopeptit türevi antibiyotik tedavilerinin, Candida tür grupları içerisinde *C. albicans* enfeksiyonu oluşması üzerine etkisini istatistiksel anlamlı saptadık. Çalışmamız, literatürdeki birçok araştırmada olduğu gibi, kandida enfeksiyonunun önlenmesi için akılcı antibiyotik tedavisinin önemini ortaya koymuştur. Ayrıca kandida sepsisinin, mortalite üzerine etkisini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Kandida enfeksiyonları mortaliteyi ciddi oranda arttırması ve tedavide yüksek bir maliyete neden olmasından ötürü önemli bir sorundur. Aynı zamanda, giderek artan dirençli suşlar, tedavi etkinliğini azaltmaktadır. Bu nedenle her kliniğin kendi Candida tür dağılımını ve antifungal duyarlılıklarını analiz etmesi, özellikle tedavide koruyucu veya ampirik antifungal tercihinde yol gösterici olacaktır. Çalışmamızın tek merkezli olması, vaka sayımızın az olması, antifungal duyarlılık çalışmalarında eksik verilerin olması; bazı parametreleri değerlendirmeyi ve istatistiksel anlamlı sonuçlar bulmayı kısıtlamıştır. Literatüre daha sağlıklı veriler sunmak amacıyla daha büyük örneklem grupları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):133-63.
2. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
3. Dalgıç N, Şahbudak Bal Z, Aldemir Kocabaş B, Devrim İ, Cengiz AB. Kateter türleri, epidemiyoloji, tanımlar, tanı yöntemleri. *J Pediatr Inf* 2021;15(Ek 1):1-12.
4. Çağlar Y, Agalar C, Karabiçak N, et al. Investigation of Biofilm Formation in Albicans and Non-Albicans Candida Species Obtained from Clinical Specimens and Distribution by Species. *Kocaeli Medical J.* 2017; 6:23-27.
5. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. (2017) A multi-centric Study of Candida bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One.* 2017 Apr 18;12(4):e0175172.
6. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena AT, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care.* 2019 Jun 14;23(1):219.
7. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Jan;34(1):1-14.
8. Huskins WC, Goldmann DA. Healthcare-Associated Infections. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 3076-120.

9. Kerget F, Karaşahin Ö, Çelik N, Kerget B, İba S. Evaluation Of Candida Species and Candidemia Risk Factors Isolated From Patient Samples In Intensive Care Unit. *Bozok Tıp Derg* 2020;10(4):55-61.
10. Şimşek Bozok T, Kuşcu F, Bozok T, ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kandidemi Riski Yüksek Hastalarda Candida Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ve Kan Kültürünün Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(4):568-579.
11. Aydın S, Derin O, Sahin M, ve ark. Epidemiology of Nosocomial Candidemia, Mortality, and Antifungal Resistance: 7-Year Experience in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2022 Nov 22;75(6):597-603.
12. Aslan N, Yildizdas D, Alabaz D, ve ark. Invasive Candida Infections in a Pediatric Intensive Care Unit in Turkey: Evaluation of an 11-Year Period. *J Pediatric Intensive Care.* 2020 Mar;9(1):21-26.
13. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Some important changes in taxonomy of *Candida albicans*. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30 (3): 236-46.
14. Segal E, Elad D. *Candidiasis*. Ed: Merz W, Hay R, Topley and Wilsons *Microbiology and Microbial Infections Medical Mycology* 10th Ed. pp. 579-623, Hodder Arnold, London, UK, 2005.
15. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. Cilt 2, 3. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; p. 2411-26.
16. Yücel A. Medical Mycology: Yesterday and Today. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1999, 30: 191-8.
17. Walker G. M, White NA. Introduction to fungal physiology. In K. Kavanagh (Ed.), *Fungi: biology and applications* 2017: (3rd ed., pp. 1-36).
18. Tümbay E: *Candida* türleri. In: Ustaçelebi Ş (ed) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1999, s: 1081-85.
19. Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis.* 2016 Jun;74(4).
20. Garcia-Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J. et al. Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus* and *Aspergillus* Species. *Front. Microbiology.* 2020; 10:2993.

21. Hall RA. Dressed to impress: impact of environmental adaptation on the *Candida albicans* cell wall. *Mol Microbiol*. 2015 Jul;97(1):7-17.
22. Edwards JE. *Candida* Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Seventh Edition. Saunders Elsevier 2010, Philadelphia: 3225- 3240.
23. Vartarian SE. Virulence properties and nonimmune pathogenetic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis*. 14 (Suppl 1); 1992: 30- 6.
24. Martínez JP, Gil ML, López-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11:12141.
25. Staab JF, Bradway SD, Fidel PL, et al. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* 1999;283:1535–8.
26. Merz GW, Hay JR. Editors. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol. 4. Medical Mycology. New York: Oxford University Press, Inc. ;2005.
27. Rinaldi GM. Biology and pathogenicity of *Candida* species. In: Bodey PG (ed) *Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York: Raven Press; 2000:1
28. Siqueira JF Jr, Sen BH. Fungi in endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 May;97(5):632-41.
29. Image Courtesy of www.doctorfungus.org © 2005
30. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Candidaların Patojenlik Belirtgenleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2000; 31 (3), 0.
31. Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses* 1990; 33: 265-282.
32. Oberegger H, Schoeser M, Zadra I, Abt B, Haas H. SREA is involved in regulation of siderophore biosynthesis, utilization and uptake in *Aspergillus nidulans*. *Mol Microbiol*. 2001 Sep;41(5):1077-89.

33. Maza PK, Bonfim-Melo A, Padovan ACB et al. *Candida albicans*: The ability to occupy epithelial cells and survive under oxidative stress is not linked to hyphae length. *Microbiology* 2017; 8.
34. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology*. 2001; 147: 1997-2005.
35. Naglik JR, Rodgers CA, Shirlaw PJ, et al. Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase and phospholipase B genes in humans correlates with active oral and vaginal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 188:469-79.
36. Masuoka J, Hazen KC. Cell wall protein mannosylation determines *Candida albicans* cell surface hydrophobicity. *Microbiology*, 1997; 143(9): 3015-3021.
37. McCourtie J, Douglas LJ. Extracellular polymer of *Candida albicans*: isolation, analysis and role in adhesion. *J Gen Microbiol*, 1985; 131(3):495-503
38. Aytekin A, Peksari Y. Immunology of Candidal Infections. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2002; 12(4): 229-36.
39. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20 (3): 485-506.
40. Rogers TJ, Balish E. Immunity to *Candida albicans*. *Microbiol Rev*. 1980 Dec; 44(4): 660-82.
41. Durairaj L, Mohamad Z, Launspac J, et al. Patterns and density of early tracheal colonization in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2009; 24(1): 114–21.
42. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003 Nov;3(11):685-702.
43. Benjamin Jr DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics-English Edition*. 2003; 112(3): 543-7.
44. Gökahmetoglu G. Determination of *Candida* Colonization and *Candida* Score in Patients in Anesthesia Intensive Care Unit. 2016; 50(3): 438-448.
45. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hospital Epidemiol* 2004; 25: 628-33.

46. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, et al. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 240-5.
47. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-24
48. Aydın M. *Candida* cinsi mantarlar (*Candida albicans*). Ed. Cengiz T, Mısırlıgil A, Aydın M. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Konu 133. Sa:1109-18. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.
49. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, et.al Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect İmmün*. 1996; 64: 1379-84.
50. Smith PB, Steinbach WJ. *Candida* species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2008: 1172-78.
51. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin&Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 2741-51.
52. Hostetter M.K. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev*, 1994; 7(1):29-42.
53. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4): e1-50.
54. Willke A. Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli ne yapılmalı. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007;21(Ek):117-22.
55. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54(4): 279-310.

56. Hughes WT, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. Textbook of pediatric infectious disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004: 2569-79.
57. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
58. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2000; 14: 721-39.
59. Tümbay E, Metin DY. Ürogenital kandidozlar. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu, Eskişehir, 2002; 101-9.
60. Yuan SM. Fungal endocarditis. Braz J Cardiovasc Surg. 2016; 31: 252-5.
61. Varghese GM, Sobel JD. Fungal endocarditis. Curr Infect Dis Rep. 2008; 10: 275-9.
62. Oğuz VA, Yapar N, Avcı M, ve ark. Kandidüri Tedavisinde Çeşitli Uzman Yaklaşımları. FLORA 2015;20(1):16-21.
63. Pacheco A, Cuevas M, Carbelo B, et al. Eosinophilic lung disease associated with Candida albicans allergy. Eur Respir J. 1998 Aug; 12(2): 502-4.
64. Segal E, Elad D. Candida species and Blastoschizomyces capitatus. Topley & Wilson's microbiology and microbial infections. 1998; 4:423-60.
65. Çerikoğlu N. İdrar yolu mikozları, mikolojik değerlendirme. VI. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Konya, 2005; 108-15.
66. Kauffman CA. Candiduria. Clin Infect Dis, 2005; 41:371–6.
67. Arıkan S. Mantar enfeksiyonlarında tanı yöntemleri. Ed: Günalp A, Yılmaz YA, Pınar A. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvar eğitim kitabı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2003, s: 139-164, Ankara.
68. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993 Aug-Sep;17(2):103-9.

69. Köse Ş, Atalay S, Türken M, Sönmez U. A Hiv/Aids Case That Has Been Developed Opportunistic Infections. *Tepecik Eğit Hast Derg.* 2013; 23(2): 101-4.
70. Kuştımur S. Kandida infeksiyonlarının tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı. Ankara.1999; 72-4.
71. Clancy CJ, Nguyen MH. 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): 1284-92.
72. Kazak E. Candida infections in intensive care unit: how to treat?. *Klinik Dergi.* 2019; 32(Suppl. 2): 154-62.
73. Philip A, Odabasi Z, Matiuzzi G, et al. Syscan3, a kit for detection of anti-Candida antibodies for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep; 43(9): 4834-5.
74. Shea YR: Algorithms for detection and identification of fungi, “Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA: *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition” ASM Pres, Washington D.C. 2007. 1745- 61.
75. Poyraz Ö. Fırsatçı enfeksiyon oluşturan mantarlar. *Genel ve Özel Tıbbi Mikoloji.* Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları; 2006: 129–152.
76. Ener B. Candida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. *ANKEM dergisi* 2008; 22: 264-9.
77. Us AD. *Temel İmmunoloji ve Seroloji.* Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016
78. Koç AN. Mantarlarda Moleküler Tanı Yöntemleri. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı. Ankara: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını 2001; 105-10.
79. Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agent.* 2008; 32(2): 83-5.
80. Kayaalp O. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar. In: *Tıbbi Farmakoloji.* Ankara: Ulucan Matbaası, 2005: 832-53.
81. Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE. *Essentials of clinical mycology.* 2nd ed. New York: Springer; 2011.

82. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
83. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. Fundamental Medical Mycology. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.
84. Groll AH, Walsh TJ. Antifungal agents. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2004: 3075-3108.
85. Usluer G, Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö. Antifungal ilaçlar: Fungal Enfeksiyonlar Bilimsel Tıp Yayınevi 2006. 1. Basım. Ankara.179-192.
86. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
87. Pierce CG, Srinivasan A, Uppuluri P, Ramasubramanian AK, López-Ribot JL. Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. Curr Opin Pharmacol. 2013 Oct;13(5):726-30.
88. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Apr; 26(4): 271-6.
89. Neu, N.M, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba LR., Kubin CJ, et al. Epidemiology of Candidemia at a Children's Hospital, 2002 to 2006. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2009; 28: 806-9.
90. Snyderman D.R. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections. Chest, 2003; 123(5 Suppl): 500-503.
91. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Global Antifungal Surveillance Group. 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. J Clin Microbiol. 2010 Apr; 48(4): 1366-77.

92. Yakut N, Kepenekli E, Ergenc Z, Baran E, Cerikcioglu N. Antifungal susceptibility, species distribution and risk factors associated with mortality of invasive candidiasis in children in Turkey: A six-year retrospective, single-centre study. *J Mycol Med.* 2021 Mar;31(1):101082.
93. Aytekin Çıkman, Mehmet Parlak, Mehmet Reşat Ceylan, Hüseyin Güdücüoğlu, Mustafa Berktaş. Antifungal Susceptibility and Distribution of Candida Species Isolated From Various Clinical Specimens. 2014; 21(1): 1-5.
94. Bahaettin Öncü ve diğerleri, Çocuklarda sağlık hizmetiyle ilişkili invaziv Candida enfeksiyonları, *Tıbbi Mikoloji*, Cilt 57, Sayı 8, Kasım 2019, Sayfa 929–936.
95. Çiftdoğan Y., Kara D., Aksay A., Erbaş G., Sarkış Ü., Karadağ O., et al. (2021). Epidemiology of Candidemia in Children over 7 Years in a Medical Center in Turkey. *Microbiology Spectrum*. 9. 10.1128/Spectrum.00453-21.
96. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, Alonso-Tarres C, Rodriguez-Tudela JL, Pahissa A, the Barcelona Candidemia Project Study Group. 2006. Epidemiology, risk factors, and prognosis of Candida parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 44:1681–1685.
97. Çağan E, Soysal A, Bakır M (2015). Pediatrik Candida Enfeksiyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 40(2): 245-51.
98. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired Candida glabrata and Candida krusei fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(11): 4555-60.
99. Ortiz Ruiz G, Osorio J, Valderrama S, Álvarez D, Elías Díaz R, Calderón J, et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Med Intensiva.* 2016 Apr; 40(3):139-44.
100. Ezeonu IM, Ntun NW, Ugwu KO. Intestinal candidiasis and antibiotic usage in children: case study of Nsukka, South Eastern Nigeria. *Afr Health Sci.* 2017 Dec;17(4):1178-84.

101. Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro activity of itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Nov; 38(11): 2553-6.
102. Hazırolan G, Yıldırım D, Baran I ve ark. Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2015; 72: 17-26.
103. Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, et al. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. *Intensive Care Med.* 2013 Dec; 39(12): 2188-95.
104. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
105. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med.* 1995 Dec 11-25; 155(22): 2429-35.
106. Julie Kim Stamos, Anne H. Rowley, *Pediyatrik Popölasyonda Candidemi*, *Clinical Infectious Diseases*, Cilt 20, Sayı 3, Mart 1995, Sayfa 571–75.
107. Agrawal C, Biswas D, Gupta A, Chauhan BS. Antibiotic overuse as a risk factor for candidemia in an Indian pediatric ICU. *Indian J Pediatr.* 2015 Jun; 82(6): 530-6.

7. EKLER

ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-6542
Konu: Etik Kurulu Kararı

27/10/2022

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Yoğun Bakımda İnvaziv Kandidiasis: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Tedavi Seçenekler ve Sonuçları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş. Gör. SELİN TEPELİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No:917	Tarih: 26/10/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ oybirliği ” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Sayısal Yöntemler/ Biyoistatistik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Toplantıda Bulunma

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 83625949XA kodu ile doğrulayabilirsiniz.