



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**NON-NÖTROPENİK YOĞUN BAKIM
KANDİDEMİLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİ VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN
MORTALİTE/MORBİDİTE TAKİBİNDE YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selma İlkay ŞAHİN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sabahattin OCAK**

HATAY – 2017

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**NON-NÖTROPENİK YOĞUN BAKIM
KANDİDEMİLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİ VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN
MORTALİTE/MORBİDİTE TAKİBİNDE YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selma İlkay ŞAHİN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sabahattin OCAK

HATAY – 2017

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

Tez Adı:

**NON-NÖTROPENİK YOĞUN BAKIM
KANDİDEMİLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİ VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN
MORTALİTE/MORBİDİTE TAKİBİNDE YERİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr.Selma İlkay ŞAHİN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....
Prof.Dr. Sabahattin OCAK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	I
II. TABLO LİSTESİ	III
III. ŞEKİL LİSTESİ	IV
IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	V
V. TEŞEKKÜR	VI
VI. ÖZET	VII
VII. ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kandida Mikrobiyolojisi	2
2.2. Patogenez	4
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Risk faktörleri	8
2.5. Klinik	11
2.6. Tanı	11
2.6.1 Kan Kültürü	12
2.6.2. Kültür Dışı Yöntemler	13
2.7. Tedavi	15
2.7.1. Antifungal Ajanlar	16
2.7.2. Antibiyotik Duyarlılık Paternleri	17
2.7.3. Empirik ve Preemptif Tedavi	19
2.7.4. Yoğun Bakım Hastalarında Antifungal Profilaksi	20
2.8. Trombosit Ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mpv)	20
2.8.1. Trombosit	20
2.8.2. Ortalama Trombosit Hacmi	22
2.8.3. Trombosit ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume-MPV)'nin Enflamasyon ve Enfeksiyon ile ilişkisi	24
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Hasta Grubu	27
3.2. Tanımlar ve Veri Tanımlama	27
3.3. Mikrobiyolojik ve Hematolojik Analiz	28
3.4. İstatistiksel Yöntemler	28

4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKÇA.....	48
8.ÖZGEŞMİŞ.....	69



II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. YBÜ’de Gözlenen İnvaziv Kandida Enfeksiyonları için risk faktörleri.....	9
Tablo 2. Demografik Özellikler Ve Tanımlayıcı İstatistikler.....	31
Tablo 3. Değişkenlerin Mortaliteye Göre Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4. Ex olan ve olmayan olguların MPV ve PLT Değişkenlerinin Üreme Gününe Göre Değerlendirilmesi.....	34
Tablo 5. Mortalite ile MPV ve PLT Değişkenlerinin Yatış Gününde ve Kültürün Alındığı Güne Göre İncelenmesi.....	35
Tablo 6. Yaş, MPV Farkı ve PLT Farkının Mortaliteye Göre CutOff Değerleri	36
Tablo 7. Değişkenlerin Mortalite ve Yaşam Süresi ile Olan İlişkilerinin Değerlendirilmesi	38
Tablo 8. Değişkenlerin Mortalite ile Olan İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	39

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yaşın mortaliteye göre RocCurve Grafiği.....	36
Şekil 2. MPV farkının mortaliteye göre RocCurve Grafiği.....	37
Şekil 3. PLT farkının mortaliteye göre RocCurve Grafiği	37



IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

APACHE :Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

TPN :Total Parenteral Nütrisyon

MPV :Mean Platelet Volume

SOFA :Sequential Organ Failure Assessment

PCR :Polimerase Chain Reaction

FDA :Food and Drug Administration

DNA :Deoksi Ribonükleik Asit

V. TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisasım boyunca bana emeği geçen, sadece tıbbi değil insani değerler konusunda da örnek aldığım, klinik bilgi, birikim ve tecrübelerini esirgemeyen, sabırlı ve hoşgörülü yaklaşımlarıyla her daim yanımda olan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN, tez hazırlık aşamasında desteğini ve ilgisini benden esirgemeyen sayın Prof.Dr. Sabahattin OCAK ve asistanlığımın ilk üç senesinde emeklerini esirgememiş olan sayın Dr.Ömer EVİRGEN ve Dr.Vicdan KÖKSALDI MOTOR'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince gerek kendi bölümümden başta Dr.Tayibe BAL olmak üzere kıdemli ve yeni başlayan asistan arkadaşlarıma, gerek diğer bölümlerden başta Dr.Sevra Bastacı, Dr.Ümran Çağlar, Dr.Melda Ağır ve Dr. Burcu Sadıkoğlu, Dr.Mehmet Emin Çelikkaya ve abim Dr.Mustafa Emrah Kaya'ya olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, acısıyla, tatlısıyla, gecesiyle, gündüzüyle paylaştığımız tüm vakitler için teşekkürü borç bilirim.

Enfeksiyon hastalıkları kliniği hemşireleri ve personellerine güler yüzleri ve samimiyetleri, Enfeksiyon kontrol komitesi hemşirelerine her daim sevgi, sempati ve ilgileri, Mikrobiyoloji Laboratuvarı başta olmak üzere tüm laboratuvar çalışanlarına ve aslında tüm hastane çalışanlarına her türlü yardımları ve arkadaşlıkları için sonsuz şükran duymaktayım.

Kendilerinden ister istemez uzakta kaldığım beş yılda sevgilerini, varlıklarını, seslerini hep yanımda hissettiğim can dostum, kız kardeşim Seval, biricik kahkaham, erkek kardeşim Sinan ve her seferinde insan sevgisini en naif şekilde aşılamaya çalışan anne babama, kardeş-kuzen Ezgi ve Emin, anne-yengeme, yılların kardeşim yaptığı Dr.Burcu UPRAK ve Dr.Ebru ÇAYIR'a, sevgisiyle her an yanımda olan biricik dostum Duygu ÖREREL'e, Antakya'da beni her vakit evimde hissettiren ve ailelerinin bir parçası yapan dost ve arkadaşlarıma ve İSTANBUL'u her düşündüğümde ışıklarıyla beni gülümseten dostlarıma ömrüm boyunca şükran ve minnet duyacağım.

VI. ÖZET

Yoğun bakımda gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları arasında kandidemiler, ilk beş sırada görülmektedir. Kandideminin kesin tanısı kan kültürlerinde kandida üremesi ile konulmaktadır. Kandidalar kan kültürlerinde uzun sürede üremektedir ve bu nedenle kandidemi tanısında gecikme mortalitede artışa neden olmaktadır. Kandidemi tanısında ve takibinde beta-d-glukan vb. testler de kullanılmaktadır ancak henüz bu tür testler her merkezde yaygın olarak kullanılamamaktadır. Günümüzde trombositlerin yalnızca hemostatik değil enflamatuvar sürece de olan katkısı bilinmekte ve farklı hastalıklarla olan ilişkileri de araştırılmaktadır. Trombositlerin kandidemi ile olan ilişkisine dair çalışmalar ise yetersizdir. Kandidemi tanısı ve takibi için beta-d-glukan gibi testlere ulaşılamayan merkezlerde, trombosit ve MPV ölçümü gibi ucuz ve ulaşılabilir testlerden yardım alınması hekimler için kolaylık sağlayabilmektedir. Yoğun bakımda kandidemi gelişen hastalarla ilgili yaptığımız çalışmada; trombosit ve MPV seri ölçümlerinin, yaşayan ve exitus olan hasta gruplarının takibinde kan kültürlerinin alındığı gün ve takiplerindeki 3. ve 7. günde aralarında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılıklar trombosit sayılarında ilerleyen günlerde düşüklük ve ortalama trombosit hacminde yükseklik şeklinde ortaya çıkmıştır. Yapılan istatistikler sonucunda bu farklılıkların mortalite takibinde anlamlı olduğu saptanmıştır.

VII. ABSTRACT

Candidemia is the fifth blood circulation infection that developed in the intensive care units. Candidaemia is definitely diagnosed by growth of *Candida spp.* in blood cultures. *Candida spp.* grows slowly in blood cultures and therefore, the delay in the diagnosis of candidiasis leads to an increase in mortality. Beta-D-glucan and many other tests can be used to diagnose and follow up patients with candidiasis, but such tests are not yet widely available in all centers. Today, it is known that the contributions of platelets are not only hemostatic but the inflammatory process. Platelets' relationships with different diseases are being investigated. Studies on the relationship between platelets and candidiasis are inadequate. In centers where the tests such as beta-d-glucan are not available for candidiasis, providing help from cheap and accessible tests, such as platelet and MPV measurements can be more convenient for physicians to diagnose and follow-up. In our study of patients who developed candidiasis in intensive care unit; platelet and MPV serial comparative measurements of the patients between the groups of living and exitus, were found differences during the first day of suspected infection, 3rd and 7th days. These differences occurred as a decrease on platelet counts and as an increase in mean platelet volume in the late days. As a result of these study, these differences were found to be statistically significant about mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mantar enfeksiyonları ve kandidemiler, özellikle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde giderek artan oranlarda görülmesi nedeniyle önem kazanmaktadır (1). Bu artışta hastaların daha fazla invaziv girişime maruz kalması kadar, yoğun bakımda kalış sürelerinin uzaması da etkilidir. Kandidemilerin kritik hastalarda sağ kalımı olumsuz yönde etkilemektedir (2).

Günümüzde kandidemi tanısı kan kültüründe üreme ile konulmaktadır. Bununla beraber yeni tanı yöntemleri geliştikçe tanı konulma olasılığı da artmaktadır. Mortalitesi yüksek seyreden bu hastalıkta, henüz tanı kriterlerine dair kesin bir konsensus oluşmamış olup, tedavi takibinde de uzlaşmış kriterler yoktur.

Trombosit ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume-MPV) değerleri, enflamasyon durumlarında takip göstergeleri olarak araştırılan parametrelerden olup, bunlar sepsis ve septik şokla da ilişkilendirilmiştir. Kandidemilerin mortalitesi yüksek olmasına rağmen, trombosit ve MPV değerleri ile kandidemi ilişkisi üzerine fazla çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda; kandidemi saptanan hastalarda trombosit ve MPV değerlerinin, yaşayan ve ölen hasta gruplarındaki mortalite ve morbiditeyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kandida Mikrobiyolojisi

Kandidalar tek hücreli mantarlardan olup, tomurcuklanarak çoğalan,4-6 µm boyutlarında, ince duvarlı, ökaryotik, ovoid hücrelerdir(blastospor) (1). Sağlıklı bireylerin gastrointestinal kanal, mukoza ve deri florasında bulunmaktadır (3).

Klinik örneklerin mikroskopik incelemesinde maya formları, psödohif ve hif formları saptanabilmektedir (1). Maya hücrelerinin tomurcuklanırken (blastokonidialar) ayrılmaması halinde, boğumlanarak dallanan zincirler yaparak uzamasına psödohif denilir (3). Psödohiflerin boğumlu görünümünün nedeni; hücreler arasındaki daralmalar olup ,uzamakta olan hücre psödohiflerde bir öncekinden kısa iken gerçek hiflerde bu hücre daha uzun yapıdadır (4). Hif ve psödohif yapısının identifikasyonu; %10 potasyum hidroksit kullanılarak epitel hücrelerinin temizlenmesi sonrası, kalkoflor-white boyasında ve floresan mikroskopunda kolaylıkla yapılabilmektedir. Kandidalarayrıca gram pozitif olarak da boyanabilmektedir (1).

Kandidalar aerop rutin kan kültür şişelerinde ve kanlı agarda üreyebilmekte, ekim için özel fungal ortama ihtiyaç duymamaktadırlar. Birçok otomatize kan kültürü metodu kandidaların hızlı tespiti için olanak sağlamaktadır. Kandidalar kanlı agar veya diğer non selektif besiyerlerinde 36-72 saatte üreyebilmektedirler (1). Koloniler tipik olarak beyaz veya krem rengi yumuşak yapıdadırlar (5). Üreyen koloninin yüzeyini blastokonidiyumlar oluştururken, derindeki alanda psödohifler mevcuttur (3, 6). Üreme saptandığı anda ilk yapılması gereken; psödohif oluşup oluşmadığını değerlendirmek ve psödohif oluştuysa germ tüp testi yapmaktır (5). Germ tüp testi üreme sinyali veren kan kültürü şişesinden yapılır. Pozitif kan kültürlerinden yapılan pasajlardaki kolonilerden alınan örnek, 0,5 ml tavşan (koyun veya sığır) serumundan hazırlanan süspansiyonlarda 37°C'de üç saat inkübe edilir.

Lam-lamel arası incelemede germ tüp saptanması, *Candida albicans* lehine yorumlanacağından, bu noktada ileri test yapmaya gerek kalmamaktadır (1,7). Germ tüp, ana hücreden 3-4 kat uzunlukta, yarı genişlikte filamant z bir uzantıdır. Germ tüp *C.albicans*'a özgü gerçek hifal bir yapıdır ve psödohif ile herhangi bir benzerlik taşınamamaktadır. Germ tüp saptanmaması halinde ikinci ekim mısır unu agara yapılmalıdır (3,5). Mısır unu agarda iri, küre şeklinde klamidosporların görünmesi *C.albicans* lehinedir (6). Aynı değerlendirmede psödohif oluşumu da gözlemlenir. Psödohif ve blastokonidia oluşumu kandida türüne özgüdür. Bunun dışında büyüme paternleri de tür ayırımında önemlidir. Klamidospor oluşmaması durumunda kandida türlerinin ayırımı için mevcut olan ticari kitler dışında nitrat redüksiyon /üreaz aktivitesi/inozitol asimilasyon ve kafeik asit üretimi gibi ileri biyokimyasal testler yapılabilir (1, 3, 4, 6).

Kromojenik agar ise ayırt edici besiyerlerinden olup koloni morfolojisi ve farklı renk paternlerine göre klinik olarak önemli mantarların ayırımında kullanılır. *C.albicans* sarı-yeşilden mavi-yeşile değişen renkte koloniler yapar. Kromojenik agar hızlı ve ekonomik bir ayırt etme yöntemi olup presumptif identifikasyona da yardımcıdır. Bazı yazarlar kan kültürü mikroskopik incelemesinde maya görülmesi halinde, doğrudan kromojenik agara ekimi önermektedir (3).

Bazı kandida türlerinin ayırt edici özellikleri aşağıdadır:

C.albicans: Mısır unu agarda iki ayırt edici özelliği mevcuttur. İlki klamidospor oluşumu olup, ikincisi psödohif ve bunlarda dağılmış yoğun kümeler halinde blastokonidia veya kalın duvarlı, tek veya birkaç adet klamidospor gözlenmesidir. Bu durum germ-tüp oluşmaması halinde yardımcı yöntemlerdendir. Germ t p ve blastokonidia görülmemesi farklı bir kandida türü lehine yorumlanır. Diğer kandida türlerinden farklı olarak *C.albicans*,blastokonidiyum ve ps dohifle beraber gerçek hifler de oluşturması nedeniyle dimorfik yapıdadır (3, 6).

C.tropicalis: Psödohif ve tek veya küçük irregüler kümeler halinde blastokonidia görülebilir (6). Bu patern çok spesifik olmadığından, karbonhidrat asimilasyon testi veya farklı identifikasyon yöntemleri kullanmak gerekebilir (3).

C.parapsilosis: Psödohif boyunca ufak kümeler halinde veya tek olarak dizilmiş blastokonidialar bulunmaktadır. Psödohiflerin fırça sapı veya çapraz kibrit çöpleri şeklinde uzama paterni gözlenmesi veya iri hiflerin bulunması önemli özelliklerindedir (5, 6)

C.glabrata: Diğer kandida türlerinden farklı olarak rutin kültürlerde sadece maya şeklinde görülür, psödohif oluşumu saptanmaz (3).

C.auris: İlk kez Japonya'da 2009 yılında tanımlanan bir multi-drug rezistan kandida türü olan *C.auris* yüksek mortaliteye sahiptir. Retrospektif analizler yapıldığında ise 1996 yılında ilk kez Güney Kore'de ortaya çıktığı bilinmektedir. Günümüzde ise Japonya, Güney Kore, Hindistan, Güney Afrika, Kuveyt, Pakistan, İngiltere gibi ülkelerden de bildirimler yapılmaktadır. Üriner sistem ve solunum yollarından da izole edilmiş olup, etken olup olmadığı hususunda rutin tetkikler yeterli olmadığından araştırmalar devam etmektedir (8).

2.2. Patogenez

Kandida enfeksiyonları ve oluşturdukları organ patolojileri çeşitli olup, mukozal enfeksiyonlardan invazif kandidemiye kadar geniş bir yelpaze sergilerler (9).

Kandidaların kan dolaşımına geçişleri ve invazyonu temel olarak üç şekilde ortaya çıkmaktadır. Bunlar; mantar kolonizasyonunda artış, normal mukoza/epitel dokusunda veya cilt korumasında zedelenme ve immün yetmezlik gelişmesidir(10). Kandidemi patogenezinde özellikle üzerinde durulan iki risk faktörü mevcuttur:

Gastrointestinal kanal, gerek nötropenik/immünsüprese hastalarda, gerek yoğun bakımda takip edilen hastalarda, kandidaların kan dolaşımını invazyonlarının en sık bulaş yollarından biridir (11). Kandidalar, gastrointestinal sistemde normal flora üyesidir. Gastrointestinal sistem mukozasının kemoterapi ilaçları vb. ajanlarla hasar görmesi, antibiyotik kullanımı gibi sebeplerle normal floranın baskılanması kan dolaşımını invazyonuna neden olabilmektedir (12-14).

Intravasküler kateterler, özellikle santral venöz kateterler, kandidemi için önemli bir kaynaktır. Kalıcı kateterlerin yerleşim bölgesinde veya hub kısmında (48 saat sonrasında) kandida kolonizasyonunun gelişebilmesi nedeniyle kateterler, kandidemi gelişimi açısından risk faktörlerindedir (15, 16).

Kandidanın maya formundan hif formuna geçişi önemli virülans faktörlerindedir. Ancak *C.glabrata* hif formu oluşturmadığı halde yine de ölümcül tablolara yol açabilmektedir (1, 17). *C.albicans*'ın maya formundan hif formuna geçişi dokuya özgü olup, karaciğer ve dalakta hif formu gelişemezken böbrekte etkin olan ise hif formudur (18). Kandidaların virülans faktörlerinden birisi de hem in vivo hem de prostetik materyallerde biyofilm oluşturma özelliğidir. Buna ilişkin birçok genetik ve hayvan modeli çalışma yapılmış olup, araştırılmış olan konulardan biri de hem biyofilm oluşumunu etkileyen hem de virülansa yol açan faktörlerden biri olan adezinlerdir (1, 19). *C.albicans*'ın filamentlerinin ve sekrete ettiği aspartil proteaz ve fosfolipazların da doku invazyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (20, 21). *C.albicans*'ın hücre duvarında bulunan ve tanı/tedavi takibinde de kullanılmakta olan mannan potent bir immünojendir (6).

Kandidaya karşı birincil savunma faktörleri; sağlam deri, mukozalar ve burada bulunan dendritik hücrelerdir (22). Deri ve mukoza bütünlüğünü bozabilecek her türlü patoloji sağlıklı kişileri bile kandidaya karşı duyarlı hale getirebilmektedir (1). Epitel ve endotel hücrelerini endositoz ve aktif penetrasyonla invaze edebilen kandida, invazyon sonrası biyofilm de yapabilmektedir (20).

Nötrofiller, monositler, makrofajlar ve T lenfositler kandidemiye karşı gelişen immün yanıtta etkin hücrelerdir (1). Özellikle mukokütanöz kandida enfeksiyonlarında hücresel bağışıklığın etkin olduğu düşünülmektedir (6). Trombositler ve kandidalar arasında zaman zaman doğrudan etkileşimler olabilmektedir (23). Yapılmış çalışmalarda; trombositlerdeki mikropartikül sayılarının, kandida ilişkili sepsiste arttığı gösterilmesi trombositlerin fungal enfeksiyonlarda aktif olarak rol alabileceklerini göstermektedir (24).

Kandida tarafından enfekte edilmiş dokularda gelişen histolojik yanıt granülomatözdür, buna apseleşme de eşlik edebilir (1, 6).

Yoğun bakımlarda gelişen kandida enfeksiyonlarının çoğunlukla tek bir suş kaynaklı olduğu düşünülse de, özellikle nozokomiyal kandidemilerde birden fazla suşun etken olabileceği düşünülmektedir (25).

2.3. Epidemiyoloji

Mantar enfeksiyonları ve kandidemiler, özellikle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde giderek artan oranları nedeniyle önem kazanmaktadır. Kandidemilerin tahmini olarak %33-55 kadarı yoğun bakımlarda tespit edilmektedir (26). Özellikle kritik hastalığı olan hastalarda kandida enfeksiyonlarının mortaliteyi etkilediği gözlenmekte olup, bu oranın %50-80 kadar olduğu varsayılmaktadır (2). Amerika'da nozokomiyal kan dolaşımı kaynaklı enfeksiyonlar arasında en sık rastlanan ilk beş etken içinde *Candida spp.* gözlenmekte olup, %8-10 sıklıkta saptanmaktadır (27-29). Bazı çalışmalara göre ise yoğun bakımlarda rastlanan tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarında üçüncü etken *Candida spp.* olup, bunların içinde de genellikle en sık *C.albicans* saptanmaktadır (27, 30). Brezilya 'da 1000 hastane başvurusunda 2.49 kandidemi vakası saptanmakta olup, 1000 yatış gününde 0.37 kandidemi epizodu gözlenmiştir (31). Amerika'da bu oran (1000 başvuruda 0.28-0.96) (27), Kanada'da (1000 başvuruda 0.45) (32) ve Avrupa'da (1000 başvuruda 0.20-0.38) (33) saptanmıştır. Ülkemizde bu oran merkezlere göre farklılıklar göstermekle beraber 1000 başvuruda 0.17 ile 1.9 arasında değişmektedir (34, 35)

Kandidemi sıklığının artmasının nedenleri arasında; günümüzde sağlık hizmetlerine erişimin artması, yüksek oranda uygulanan ve özellikle gastrointestinal sistemi içeren geniş cerrahi prosedürler, immünsüprese olmayan hastalarda invaziv girişimlerin gittikçe artan oranlarda uygulanması, kemoterapi ve steroid kullanımının artması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bulunmaktadır. Yaşam sürelerinin ve yoğun bakımda kalış sürelerinin uzaması dahu nedenlerden biri olmaktadır (26, 27, 36).

Kandida türlerinin yol açtığı klinik tablo lokal mukozal enfeksiyonlardan sepsise kadar değişebilen ve yüksek mortalite/morbidite ile seyreden geniş bir yelpazede gözlenmektedir (29). Kandidemiye yol açan etkenlerden yıllar içinde

C.albicans'ın insidansında düşüş gözlenmekte ve non-albicans türlerinde artış saptanmaktadır (37). Kandidemi etkenlerinin sıralamasındaki bu değişikliğin sebeplerinden en önemli olanları venöz kateter kullanımında artma ve profilaktik/terapötik flukonazol kullanımının yaygınlaşması sayılabilir (28, 38-41).

Ülkemizde Kılıç ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada saptanan kandidemilerde daha önce yoğun bakımda takip edilmiş olan vakaların oranı %70 olarak bulunmuştur (42). Yine Türkiye'de yapılmış olan on yıllık bir çalışmada; tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarında beşinci sırada kandida tespit edilmiş olup; *C.albicans* tüm kandidemilerin %58.3'ünü oluşturmakta iken *C.parapsilosis* (%15.2) ikinci sırada saptanmıştır (43). Avrupa'da yapılmış olan bir çalışmada da kandida türlerinin dağılımında benzer oranlar bulunmuş, *C.albicans* (%54) birinci sırada, ikinci sırada *C.parapsilosis* (%18.5), daha sonra sırasıyla *C.glabrata* (%13.8), *C.tropicalis* (%6), *C.krusei* (%2.5) ve diğer türler (%5.3) olarak belirlenmiştir (44). Latin Amerika ülkelerinin yer aldığı bir çalışmada ise tüm kandidemi episodlarında ilk üç sırayı sırasıyla *C.albicans*, *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis*'in aldığı tespit edilmiştir (45). Kandideminin değişen epidemiyolojisi ülkeden ülkeye hatta merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte, nedenleri arasında antifungal kullanım farklılıkları, hasta popülasyonunun değişimi ve birçok farklı etken sayılabilir. Hastaların komorbid hastalıkları da kandida epidemiyolojisinde değişiklik yaratmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik ateş etkenleri arasında non-albicans kandida oranının %55.7'lere ulaşabileceği bildirilmektedir (46). Uygun profilaksi ve empirik antifungal tedavi seçimi açısından; merkezlerdeki kandidemi türlerindeki farklılıkların saptanması, insidansın belirlenmesi, risk altındaki grupların tayini, antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması belirleyici olacaktır (29, 45).

Albicans dışı kandidaların yol açtığı enfeksiyonların yüksek oranda mortal seyrettiği, özellikle en yüksek insidansın *C.glabrata*, en düşük mortalite insidansının *C.parapsilosis*'te olduğu belirtilmektedir (47). Son yıllarda, nozokomiyal enfeksiyonlara bakış açısının gelişmesi ile birlikte sağlık hizmeti sunumunun dikkat ve özenle yapılmasının kandidemi oranlarını düşürebileceği düşünülmektedir. Buna

dair yapılmış olan bir çalışmada; kandidemi oranlarının düşmesine rağmen, kandidalarda antifungal ajanlara direnç gelişmeye başladığından bahsedilmiştir (48).

2.4. Risk Faktörleri

Kandidemi gelişimi açısından özellikle immunsuprese hastalar ve yoğun bakımda tedavi görmekte olan hastalar risk altındadırlar (49).

Hastanelerdeki kandidemi atakları çoğunlukla yoğun bakımda takip edilen hastalarda saptanır. Özellikle, yanık ve travma nedeniyle cerrahi üniteye tedavi alan hastalarda ve yenidoğanlarda kandida enfeksiyonları sık gözlenmektedir. Yanık, travma ve yaş dışında; santral venöz kateter kullanımı, total parenteral nütrisyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, yüksek APACHE skoru, gastrointestinal perforasyonlar, geçirilmiş cerrahi girişimler (özellikle gastrointestinal cerrahi girişimler) kandidemi açısından olası risk faktörlerinden sayılmaktadır (50, 51).

Fransa'da yapılmış olan bir çalışmada;invazif kandidiyazis ile takipli 300yoğun bakım hastasında,en sık saptanan risk faktörleri olarak önceden antibiyotik kullanımı ve nütropeni bildirilmiştir (52). Amerika'da yapılmış olan *C.albicans* ve *non-albicans Candida* türlerinin risk faktörlerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada; 1995-2005 yılları arasında yoğun bakım hastaları incelenmiş ve yapılan analizlerde, geçmiş antifungal kullanımı her iki tür için de risk faktörü olarak saptanmıştır. *C.albicans* için bağımsız risk faktörleri olarak bağırsak kökenli bakteriyemi, TPN alınması, yoğun bakımda yatarken geçirilmiş majör cerrahi olarak sıralanmıştır. *Non-albicans Candida* türleri için risk faktörleri ise flukonazol profilaksi alma süresi ve altta yatan akciğer hastalığı varlığı olarak belirtilmiştir (50). Avustralya'da yapılmış olan bir başka çalışmada; geçirilmiş gastrointestinal cerrahiler, önceden antifungal kullanımıyla beraber ileri yaş ve intravenöz ilaç kullanımı da non-albicans kandidemiler açısından bağımsız risk faktörleri olarak ortaya konulmuştur (53). Anifungallerin, özellikle azol grubu ilaçların profilaktik olarak yaygın kullanımı ile beraber, non-albicans kandidaların (*C.glabrata* ve *C.krusei*) etken olarak oranında artış gözlenmektedir (53, 54). Nütropenik hastalarda da kandidemi sıklığı ve mortalitesi yüksek olarak saptanmıştır (55, 56).

Yoğun bakım kandida enfeksiyonlarında kandida kolonizasyonu da önemli faktörlerdir. Önceden kolonize olan hastalarda gelişen kandidemilerde etken sıklıkla kolonize olan kandida türüdür (57). Sağlıklı kişilerin normal florasında da kandida bulunmaktadır. Kandida ile en sık kolonize olan bölgeler gastrointestinal sistem, orofarenks, cilt ve üriner sistemdir (12). Ancak her kolonizasyon enfeksiyon öncülü olmamaktadır. Solunum yollarında kandidalar pnömoni yapmaksızın kolonizasyon yapmaktadırlar. Ancak bu kolonizasyon, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere bağlı ventilatör ilişkili pnömoni için risk oluşturabilmektedir (58, 59). Hastane yatışındaki uzamıyla, özellikle yatışın yedi gün sonrasında kolonizasyonu artmaktadır. Kandida kolonizasyonu gelişmiş bu hastalarda immün supresyon gelişmesi, mukozal hasar ve sık invazif işlem yapılması kandidemi riskini arttırmaktadır (55). Özellikle yoğun bakım hastalarında uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının da kolonizasyonu arttırdığı bilinmektedir (60, 61). Endojen gelişebilen kandida enfeksiyonları dışında kandidemi kaynağının, sağlık hizmeti/eksojen kaynaklı olabileceğinden de bahsedilmektedir (62, 63).

Yoğun bakımda gözlenen invaziv kandida enfeksiyonları için risk faktörleri tablo 1’de özetlenmiştir (4).

Tablo 1. YBÜ’de gözlenen invaziv kandida enfeksiyonları için risk faktörleri

İnvaziv işlemler
<ul style="list-style-type: none">• Santral venöz kateterler, endotrakeal tüp takılması• Cerrahi girişimler• Hemodiyaliz
Sistemik konak savunmasının bozulması
<ul style="list-style-type: none">• Kortikosteroid tedavisi (30 gün boyunca 20 mg/kg/gün prednizon tedavisi)• Nötropeni• Sitotoksik ilaç kullanımı sonrası mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması• Diyabetes mellitus• Böbrek yetmezliği• İmmünsüpresif tedavi• Kanser ve kemoterapi• Yanık hastaları

Gastrointestinal sistem kolonizasyonu
<ul style="list-style-type: none"> • Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı • İleus ve antiasit/ H2 reseptör blokörü kullanımı
Total parenteral nütrisyon
Transplantasyon
Uzun süreli hastanede kalış
Mekanik ventilasyon
Yüksek APACHE skoru
Ağır akut pankreatit
Farklı bölgelerde Candida spp. kolonizasyonu
Yenidoğan
<ul style="list-style-type: none"> • Prematürite • Düşük doğum ağırlığı • Düşük APGAR skoru • Şok • H₂ resptör blokörlerinin kullanımı • Gastrointestinal hastalıklar • Konjenital malformasyonlar

Farklı kandida türleri için risk faktörleri şu şekildedir(30):

C.glabrata: Yaşlı hastalar, malignitesi olanlar, piperasilin-tazobaktam ve vankomisin kullanımı, TPN kullanımı, santral kateter varlığı, solid organ nakli, flukonazol kullanımı

C.parapsilosis: Nosokomiyal salgınlar, santral venöz kateter varlığı, implantlar, TPN kullanımı

C.tropicalis: Hematolojik maligniteler, nütropeni

C.krusei: Piperasilin-tazobaktam ve vankomisin kullanımı, hematolojik maligniteler, nütropeni, geçirilmiş gastrointestinal cerrahi, flukonazol kullanımı

C.guilliermondi: İnvasküler kateter kullanımı

2.5. Klinik

Kandidalar normal floranın üyeleri olup, lokal tutulumdan derin organ invazyonları ile kendini gösterebilen yaygın enfeksiyonlara kadar değişen bir yelpazede farklı klinik tutulumlar yapabilmektedir (1). Yoğun bakım hastalarında kandida türlerinin yaptıkları enfeksiyonların başında kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir (4).

Endokardit, menenjit, kandidemi gibi steril vücut bölgelerinde kandidanın etken olduğu yaygın organ tutulumuna invazif kandidiyaz denilmektedir (64). Kandidemi invazif kandidiyazisin en sık görülen şeklidir. Tek bir kan kültüründe dahi üreme saptanması tanı konulması için yeterli olmaktadır (1). Yoğun bakım hastalarında invazif kandidemi ile ilişkili mortalitenin %20-40 arasında olduğubildirilmektedir (62, 65).

Kandideminin kendine özgü ve ayırt edici bir kliniği olmayıp hipotermi veya ateş, taşikardi, bilinç değişiklikleri, cilt lezyonları ve hiperventilasyon gibi bakteriyemik enfeksiyonlara benzer bulgularla seyretmektedir. Bilinç değişiklikleri santral tutulum olmadan da saptanabilmektedir. Kandidemi saptanan hastalarda kalp, göz, santral sinir sistemi, böbrek, karaciğer, dalak gibi yaygın organ tutulumları da gözlenebilmekte ve bu durum dissemine kandidiyazis olarak tanımlanmaktadır (4, 66, 67). Bu organ tutulumlarına özgü patolojik değişiklikler ise; akut süperatif ve granümatöz reaksiyonlar eşliğinde gelişen mikro apseler, dalak ile karaciğerde bazen 1 cm'den büyük seyredabilen küçük makro apseler şeklinde olabilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda; kan kültürü pozitifliğinin sensitivitesinin düşük olmasının invaziv kandidemi açısından tanısal güçlükler sebepleri olarak belirtilmektedir. Tanı güçlüğünden dolayı kesin tanının histopatolojik olarak konulabileceğinden bahsedilmektedir (10, 64).

2.6. Tanı

Kandidemi tanısı için altın standart tanı yöntemi kan kültürüdür. İnvazif kandidiyazis kandidemiye ve derin organ tutulumlu kandidiyazisi kapsar. Derin doku tutulumlu kandidiyazis, hematojen yayılım veya kandidanın steril bir alana

kontaminasyonu sonucu gelişebilmektedir. Derin doku tutulumlu kandidiyazis lokalize kalabileceği gibi sekonder kandidemiye de yol açabilmektedir (1, 4). Kandidemi varlığında kan kültüründe %50 oranında kandida tespit edilebilse bile, yalnızca derin doku tutulumu olan vakalarda kan kültürü pozitifliği çok nadir saptanmaktadır. Bu nedenle kültür dışı yöntemlere de başvurulmaktadır (68).

Deri tutulumu veya parenkimal invazyon saptanan hastalardan alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ve kültürünün yapılması da tanıda yardımcı olacaktır. Lezyonun püstül tabanının kazınmasıyla alınmış olan materyalin mikrobiyoloji laboratuvarında gram boyaması ve kültürü yapılmalıdır. Punch biyopsi sonrası, alınmış olan dokunun kültürü dışında özel mantar boyaları ile histopatolojik incelemeler de yapılmaktadır. Dokuların histopatolojik incelemesinde mikroapseler, tomurcuklanan mantarlar ve *Candida* türlerine özel olarak psödohip veya hifler de gözlelenebilir (1).

Klinisyenlerin özellikle yoğun bakım hastalarında kültür sonuçlarını beklerken hastaların klinik bulgularından yararlanmaları ve kandidaya özgü olan deri ve göz tutulumları konusunda dikkatli olmaları olası bir kandidemi tanısında önemli ve erken bir ipucu olacaktır.

2.6.1. Kan Kültürü

Kandidemi tanısında altın standart olarak kan kültürü yöntemi kullanılmaktadır. Kandidemili hastalarda kan kültürünün duyarlılığının düşük olduğu belirtilmektedir. Otopsi ile kanıtlanmış invazif kandidiyaz tanılı hastalarda, antemortem olarak alınan kan kültürlerinde sensitivite %21-72 olarak saptanmıştır (68). Kan kültürlerinin prensibi canlı kandidayı tespit etmek esasına dayanmaktadır. Kandidemi esnasında alınan ilk kan kültürlerinin %50'den fazlasında üreyen kandida konsantrasyonunun değişken olduğu, bu değerin çoğunlukla 1 colony forming unit (cfu)/ml'in altında olduğu tespit edilmiştir (69).

Lizis sentrifugasyon metodu (Dupont izolasyon tüpü) diğer kültür sistemlerine kıyasla mantar tespitini daha da geliştirmiştir (70). BACTEC ve BactiAlert sistemlerinde sonradan yapılmış olan yeniliklerle mantarların üreme

olanakları arttırılmış ve bu sistemler de kanda kandida türlerinin tespiti için lizis sentrifugasyon metodu kadar sensitif hale getirilmişlerdir. Ancak tüm bu yeniliklere rağmen, hala kan kültürlerinde kandida üremesi için en az üç gün, tür tespiti ve antifungal duyarlılık testleri için de bir-iki gün gerektiğinden, özellikle kritik hastalarda kandideminin erken tespit edilebilmesi için daha sensitif ve hızlı teknikler gerekmektedir. Kan kültürü şişesinde mantar üremesi tespit edildiği anda, en sık rastlanılan kandida türlerinin tespitine yönelik bazı testler geliştirilmiştir. Peptit nükleik asit floresan in situ hibridizasyon (PNA-FISH) yöntemi kullanılarak kan kültüründeki üremeden yalnızca birkaç saat sonra bile tür tayini (*C.albicans* ve *C.glabrata*) yapılabilmektedir (71, 72). FISH yöntemi, mikroorganizmaların genomlarındaki hedef bölgeleri tanımlayan floresan probalar yardımıyla gerçekleştirilmektedir (73).

Tür tayininde kullanılan bir başka yöntem de matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrofotometresidir (MALDI-TOF). Bu yöntem, *Candida spp.* tarafından salınan proteinlerin kan kültürlerinde tespit edilerek birçok mantarın proteinlerinin olduğu veritabanında karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Bu sistemde, fungal üremesi pozitif olan kan kültürü şişesinden alınan materyal doğrudan kullanılabilir ve yarım saat kadar kısa bir sürede sonuç elde edilebilmektedir (74).

2.6.2. Kültür dışı yöntemler

- ***Beta-D-glukan***

Dolaşımda bulunan kandida antijenlerinin veya metabolitlerinin tespitine yönelik olarak geliştirilen yöntemler antikor-temelli testlere göre daha fazla umut vaat etmektedir. Ancak birçok hücre duvar komponenti, sitoplazmik antijenler, arabinitol gibi testler diagnostik olarak yeterince sensitif değildir (75). Hücre duvar komponenti olarak en sık kullanılan ancak kandidaya spesifik olmayan Beta-D-glukan, birçok mantarın hücre duvarında bulunmaktadır. Bu nedenle tek başına bir yöntem olarak değil, kan kültürü ve gereğinde biyopsilere ek olarak özellikle derin doku tutulumlu invazif kandidiyaz tanısında ek yöntem olarak kullanılmaktadır (76-79). Japonya'da yapılmış olan altı yıllık otopsi verilerinin kullanıldığı bir çalışmada

toplam 456 hastadan invazif kandidemi tespit edilen 54 hastanın 41'inde beta-D-glukan testi çalışılmış ve pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değeri %98 olarak saptanmıştır (78). Başka bir çalışmada ise tek başına kan kültürünün tanı değeriyle karşılaştırıldığında kan kültürü ve beta-D-glukan veya PCR kombinasyonunun sensitivitesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (80).

- ***T2Magnetik Rezonans Yöntemi***

2012 yılında FDA tarafından onaylanan bu nano diyagnostik yöntemle *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* ve *C.krusei* 'nin yol açtığı kan dolaşımı enfeksiyonları tespit edilebilmektedir. Öncesinde mantar hücrelerinin üremesinin saptanması gerekli olmayan bu yeni yöntemde, parçalanmış mantar hücrelerinden salınan DNA'nın hedef bölgesinin kopyalanması sonrası magnetik rezonans yöntemiyle kandidemi tespiti 3-4 saat içinde yapılabilmektedir. 1801 hastadan oluşan bir çalışmada yöntemin sensitivitesi % 91.1, negatif prediktivitesi ise %99.5-99.0 oranında tespit edilmiştir (81).

- ***Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)***

İnvazif kandidiyaz veya kandidemi tanısında kullanılmakta olan kültür dışı tekniklerden biri de PCR'dır. Günümüzde geçerli bir ticari kiti olmamakla birlikte, kullanılması halinde erken tanı şansını arttırmakta ve etken olan kandidanın tür dahil ayırımını yapabilmektedir (82). PCR'ın sensitivitesi kan kültürüne yakın olmakla beraber kan kültürlerinin negatif olduğu bazı invazif kandidemilerde kandida tespitinde yardımcı olmuştur (83-85). 55 invazif kandidiyaz hastası (17 kandidemi, 33 derin organ tutulumlu, 5 her iki kliniğe de sahip) ve 73 hospitalize kontrol hasta grubunun dahil olduğu gerçek zamanlı PCR, beta-D-glukan ve kan kültürlerinin yetkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada PCR, beta-D-glukandan invazif kandidemi tanısı açısından daha sensitif bulunmuş (sırasıyla %80 ve %56) ancak spesifitelerinin kıyaslanabilir ölçüde eşit olduğu (sırasıyla %70 ve %73) tespit edilmiştir. Kandidemi tespiti açısından PCR ve beta-D-glukan benzer sensitiviteye sahip olup, derin organ tutulumu olan kandidemi hastalarında PCR daha sensitif olarak (sırasıyla %89 ve %53) saptanmıştır. Her iki yöntem de invazif kandidiyaz hastalarında kan kültüründen daha sensitif bulunmuştur. Kan kültürlerinin

iki yöntemle ayrı ayrı kombinasyonu karşılaştırıldığında sensitivite oranları sırasıyla PCR için %98, beta-D-glukan için %79 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak her iki yöntemin de tek başına değil kan kültürüne ek olarak kullanılmasının sensitiviteyi arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (80).

- ***Antijen-antikor testleri***

Candida spp.'ye karşı gelişen ve dolaşan antikorlar mukozal kolonizasyonun bir parçası olduğu için sağlıklı bireylerde de rastlanılmakta olup, immünsuprese hastalarda ise değişken immün durum nedeniyle farklı değerler tespit edilebilmektedir. *Candida spp.* antijen ve metabolitlerinin dolaşımdan hızlıca temizlenmesi sebebiyle, antijen tespit yöntemlerinin sensitivitesi tanı için istenilen düzeye erişememektedir (86).

Kandidaya özgü hücre duvar antijeni olan mannan ve buna karşı geliştirilen anti-mannan antikor tespitinin araştırıldığı bir meta analiz çalışmasında sensitivite ve spesifite sırasıyla %58 ve %93 ile %59 ve %83 olarak saptanmıştır. Bu iki testin kombine çalışılması halinde ise rakamlar %83 ve %86'ya yükselmiş olup en iyi performans ise *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* için olduğu gösterilmiştir (87).

Hepatosplenik kandidiyazis hastalarını içeren bir çalışmada ise hastaların %86'sında radyolojik değişiklikler saptanmadan önce en az bir test pozitif olarak saptanmıştır (88).

2.7. Tedavi

Kandidemi, invazif kandidiyazisin en sık rastlanılan türüdür. Kateterle ilişkili ve kateterin çıkarıldığı vakalar dahil bütün kandidemi vakalarının antifungal ile tedavisi gerekmektedir (29). Kandidemi ile ilişkili mortalite yüksektir. Bu nedenle, kandidemi tespit edilen vakaların uygun bir antifungal ile tedavi edilmemesi halinde mortalitenin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (89-91). Antifungal tedavide en sık kullanılan ajanlar ekinokandinler ve flukonazoldür.

2.7.1 Antifungal Ajanlar

Antifungal ajanların azoller, polyenler ve ekinokandinler şeklinde sınıflandırılmaktadır (29).

- **EKİNOKANDİNLER**

Kasporfungin, anidulafungin ve mikafungin ekinokandinlerden olup, mantar hücre duvarının bir parçası olan 1,3-beta-D-glukan sentezinin nonkompetitif inhibitörleridir. Vücutta dağılım alanları geniştir ve karaciğerde metabolize edilmektedirler (92). Toksisiteleri düşük olup kandidemi ve diğer invazif kandidiyaz türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok kandida türüne etki etmektedirler. *C.glabrata* veya *C.krusei* üremesi saptandığında veya bu etkenlerden şüphelenilmesi halinde başlangıç tedavisinde veya azol profilaksisi alan bir hastada kandidemi gelişmesi durumunda tercih edilmektedirler (93). Bütün kandida türlerini kapsamaları nedeniyle geniş bir alanda kullanılmaktadırlar. Ekinokandinlere ait en yüksek MIC (Minimum inhibitör konsantrasyon) değeri *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii*'ye aittir. Ekinokandinlere direnç nadir rastlanmakla beraber son zamanlarda özellikle *C.glabrata*'da gözlenmektedir. Direnç gelişimi tüm türlerde benzer olup FKS1 veya FKS2 genlerine ait mutasyonları içermektedir (94-96). Yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Nadiren ateş,baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme ve tromboflebite neden olabilmektedirler (93).

- **AZOLLER**

Azoller mantar hücre duvarının önemli bir komponenti olan lanosterolü ergosterole çeviren sitokrom P-450 bağımlı lanosterol 14-alfa-demetilaz enzim inhibisyonu yaparak etki gösterirler (5). Azol grubunda flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol ve izavukonazol bulunmaktadır.

Flukonazolün jeneriklerinin de piyasada olması, oral ve intravenöz formlarının bulunması, geniş güvenlik profili nedeniyle en sık kullanılan ajandır. Oral yoldan emilimi ile intravenöz verilışı arasında biyofarmasyon açısından büyük bir farklılık olmaması da avantajlarından. Kandidemi için 400 mg-800 mg arasında değişen dozlarda kullanılmaktadır (21, 97, 98).

Vorikonazol kandida türlerine flukonazole oranla daha etkilidir. Ancak özellikle *C.glabrata*'da olmak üzere flukonazol ve vorikonazol arasında çapraz direnç gelişimine rastlanmaktadır. Vorikonazolün sitokrom-P-450 enzimine daha iyi bağlanmasından ötürü *C.krusei* üzerine etkisi in vitro olarak flukonazolden daha güçlüdür (99, 100).

Posakonazol oral ve intravenöz formlarda bulunabilmektedir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında graft versus host varlığında ve hematolojik malignitelerde, kemoterapi sonrası gelişen uzamış nötropenide profilaktik olarak kullanılmaktadır (101, 102).

İtrakonazol oral formlarda bulunmaktadır ve mukozal kandidiyazis için kullanılmaktadır. Kandidemi tedavisinde ise yeri yoktur (103).

İzavukonazol 2015 yılında aspergillozis tedavisi için onaylanmış olup kandidiyazis tedavisinde henüz yeri yoktur (104).

- **AMFOTERİSİN B**

Amfoterisin B, mantar hücre duvarındaki sterollere (özellikle ergosterole) bağlanarak mantar hücre duvar sentezini bozup, oluşan porlar yoluyla hücre harabiyeti yaparak etkisini göstermektedir. Amfoterisin b deoksikolat yıllardır kandida üzerindeki mortal etkisi nedeniyle kullanılmakta olup, en sık yan etkisi nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite nedeniyle yerine artık lipid formları kullanılmaktadır. Bu formların nefrotoksik yan etkisi daha az olmakla beraber maliyetleri daha yüksektir (105, 106).

2.7.2. Antibiyotik Duyarlılık Paternleri

Kandida türlerine ilişkin antifungal duyarlılık testleri günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında ve diğer önemli enfeksiyonlarda, *Candida spp.* için özellikle azoller açısından duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir (29). Ekinokandinler için duyarlılık testleri ise özellikle *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* üremesi saptandığında ve daha önce ekinokandinle tedavi edilmiş olan hastalarda önerilmektedir.

- ***C.albicans***: *C.albicans*'ta antifungal direnci diğer kandida türlerine görece olarak daha düşük oranda rastlanmaktadır. 1997-2005 yılları arasında yapılmış olan bir çalışmada *C.albicans*'ın flukonazole olan in vitro direnci %1.5 oranında bulunmuştur (107). Vaka düzeyinde veya küçük seriler halinde bazı yayınlarda saptanan flukonazol direnci ise genellikle üçüncü basamak hastanelerde ve önceden flukonazol profilaksisi almış olan immünsüprese hastalarda bildirilmiştir (108-110). Birçok *C.albicans* ekinokandin ve amfoterisin b'ye duyarlıdır (111).
- ***C.krusei***: *C.krusei*, flukonazole sitokrom-P-450'deki değişiklik nedeniyle doğal dirençli olup, bu direnç flukonazolün yüksek dozları ile aşılamamaktadır (112). Vorikonazol ise sitokrom-P-450'ye daha efektif bağlandığı için daha etkilidir (113). Vorikonazole farklı merkezlerden değişken direnç oranları bildirilmiş olup, *C.krusei* genel olarak posakonazole ve ekinokandinlere duyarlı bulunmuştur (114, 115). *C.krusei*'nin amfoterisin b'ye duyarlılığı düşük olmakla beraber artırılmış dozlarda amfoterisin b kullanılabilir (116, 117).
- ***C.glabrata***: *C.glabrata*'nın birçok suşu ilaç effluxu sebebiyle azollere dirençlidir (29, 118). Flukonazolün yüksek dozda kullanılmasıyla bu direnç aşılabılır olsa da invazif kandidiyaziste tercih edilmemektedir. Azol gruplarında çapraz direnç gelişimi *C.glabrata*'da sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle önceden flukonazol profilaksisi alan hastalarda, flukonazol direncinin varlığında vorikonazole de çaprazdirenç gelişmektedir (119, 120). Ekinokandinler ise *C.glabrata*'ya hayli etkin olmakla beraber direnç gelişimi gittikçe daha fazla gözlenmeye başlamıştır (119). *C.glabrata*'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin b'nin gecikmiş fungisidal etkisinden ötürü yüksek dozda kullanılması tavsiye edilmektedir (117).

- ***C.parapsilosis***: *C.parapsilosis* birçok antifungal ajana duyarlı olmakla beraber yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda flukonazole direnç oranlarının %2-6 arasında değiştiği gösterilmiştir (121, 122). *C.parapsilosis* için ekinokandinlerin MIC değeri diğer kandidalara oranla daha yüksektir. Beş ayrı çalışmanın analizinden elde edilen sonuçlara göre; kaspofungin ile tedavi edilen invazif kandidiyazis hastalarında başarı oranı ,*C.parapsilosis* ile diğer türler arasında benzer bulunmuştur (118, 123).
- ***C.tropicalis***: Genellikle tüm antifungal ajanlara duyarlıdır. Yapılan bir çalışmada Flukonazol direnci %3'ün altında saptanmıştır (122).
- ***C.lusitaniae***: Azollere ve ekinokandinlere duyarlı olmakla beraber, amfoterisin b'ye dirençli olması ya da hızla direnç geliştirmesi nedeniyle *C.lusitaniae* enfeksiyonlarında amfoterisin b kullanılamamaktadır (124).
- ***C.guillermundii***: *C.guillermundii* hematolojik malignitesi olan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Flukonazol ve ekinokandinlere duyarlılığı düşük olup tedavide amfoterisin b kullanılabilir (125, 126).
- ***C.dublinsiensis***: *C.dublinsiensis*, 1990'ların ortalarında AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastalarında tanımlanmış olan ve *C.albicans* ile morfolojik ve antifungal duyarlılık paternleri konusunda benzerlik taşıyan bir kandida türüdür (127, 128).
- ***C.auris***: *C.auris* ilk kez 2009 yılında Japonya'da tanımlanmış olan, birçok antifungale dirençli ve nosokomiyal geçişli invazif kandidiyaza neden olan yeni bir patojendir (8, 129).

2.7.3. Empirik/Pre-emptif antifungal tedavi

2016 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Birliği'nin yayınladığı rehberde empirik tedavi; invazif kandidiyazis açısından risk faktörü bulunan kritik

hastalarda ve kaynağı bulunamamış persistan ateşi olan hastalarda klinik yargıyla, b-glukan gibi markerlar pozitif saptandığında veya nonsteril sıvıların kültürlerinde kandida üremesi saptandığında önerilmektedir (29). İnvazif kandidemi açısından risk faktörü olan ve septik şoktaki hastalara empirik antifungal tedavinin başlanması, özellikle bu gruptaki hastalarda mortalitenin yüksek oluşundan ötürü gerekli bulunmuştur (130).

Yoğun bakım hastalarında empirik antifungal tedavinin yeri tartışmalı olup, özellikle bağırsak cerrahisi yapılan ya da bağırsak perforasyonu olan hastalarda, flukonazolün empirik kullanımının bazı yararları olduğu gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise yoğun bakım hastalarında flukonazol empirik kullanımı ile plasebo arasında karşılaştırma yapılmış ancak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (131).

Antifungal kullanımının artışına bağlı direnç gelişme ihtimali nedeniyle empirik ve preemtif tedavinin gerekliliğine ilişkin tartışmalar sürmektedir (132-135).

2.7.4. Yoğun bakım hastalarında antifungal profilaksi

Nötropenik ve diğer immün yetmezliği olan hastalar için antifungal profilaksi uzun zamandır değerlendirilmektedir. Son yıllarda özellikle yoğun bakım hastalarında da kandidemi sıklığının ve mortalitenin artışıyla birlikte, bu gruplarda da profilaksi kullanımı konusunda ortaya görüşler konulmaya başlanmıştır. Seçilmiş hasta gruplarında profilaktik flukonazol veya ekinokandin kullanımı ve hastaların günlük klorheksidin banyosu yapmaları kanıt düzeyleri değişmekle beraber öneriler arasındadır (29).

2.8. Trombosit Ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume-Mpv)

2.8.1. Trombosit

Trombositler dolaşımda bulunaçekirdeksiz, diskoid yapıda hücre parçalarıdır (23). Kemik iliğinde megakaryositopoez ile günde ortalama 1×10^{11} kadar oluşup

dolaşıma katılırlar ve üçte bir kadarı dalakta depolanmaktadır. Megakaryositler hematopoetik kök hücrelerden köken alırlar. Trombositlerin üretimi megakaryositlerin sitoplazmalarının fragmantasyonu ile olur (136, 137). Trombosit, 1-2 µm ölçülerinde olup, yaşam süreleri 8-10 gün kadardır(138). İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), trombopoetin ve granülosit koloni stimulan faktör gibi birçok hormon ve immün faktör, trombositlerin üretim ve dolaşıma salınmasında etkilidir (137). Bu faktörlerden en etkilisi trombopoetin olup, kemik iliği, böbrek ve karaciğerden salgılanmaktadır (137).

Trombositlerin yüzey tabakasında glikoproteinler bulunmaktadır. Bu glikoproteinler selektinler, integrinler, immünglobulinler ve ADP (adenozin difosfat), kollajen gibi bazı uyarılar için reseptörlerdir. Bu glikoproteinler trombositlerin işlevleri açısından çok önemlidirler (138). Trombositlerin sitoplazmasında mitokondri, alfa granüller, elektron dens granüller, dens tubuler sistem, peroksizomlar ve lizozomlar mevcuttur. Anaerobik glikolizis için glukojen depoları da mevcuttur. Trombosit hücre içeriğinin %20'si bu granüllere aittir. Alfa granüllerde fibrinojen, fibronektin, beta tromboglobulin ve trombospondin, von Willebrand Faktör (vWF) gibi pıhtılaşmaya yönelik bazı proteinler bulunmaktadır. Bunların tamamı trombositlere özgü değildir. Dens trombosit granüllerde ise kalsiyum, serotonin ve ADP gibi bazı nükleotitler bulunmaktadır. Peroksizomlarda katalaz, lizozomlarda ise hidrolitik enzimler bulunmaktadır (138-141).

Trombositlerin öncelikli işlevi, hasarlanmış damar duvarında saniyeler içinde tıkaç oluşturarak hemostazın sağlanmasıdır (142). Hemostaz yanında immün yanıt ve metastatik tümör hücre biyolojisinde de etkili olduğu düşünülmektedir (137). Trombositlerin yüzeyinde bulunan reseptörler birçok faktörle uyarılabilmektedir. Bu uyarılara trombositler şekil değişimi ve adhezyon gibi reversibl veya agregasyon gibi irreversibl yanıtlar vermektedirler (138).

Adhezyon; sağlam endotel tabakasında hasarlanma sonrası trombositlerin fibrin, kollajen, laminin gibi konnektif doku komponentlerine bağlanmasıyla başlar. Bu yol aynı zamanda trombositlerin bakteri gibi mikroorganizmalara ya da makrofajlara ve prostetik materyallere bağlanma yollarındandır. Ateroskleroz

oluşumunda da aynı mekanizmanın etkili olduğu saptanmıştır. Adhezyonda etkili faktörlerden biri de endotel hücrelerinden plazmaya salınan, megakaryositlerde de üretilerek trombositlerin alfa granüllerinde depolanan vWF'dür. Bu adhezyon sonrası trombositlerde diskoidden, psödopodların çıktığı sferik hale dönüşüm olur (138). Hücre zarındaki fibrinojen reseptörü, fibrinojen bağlanması için açığa çıkar. Trombositlerin birbirine aggregasyonu fibrinojen köprüleri aracılığıyla olmaktadır. Aggregasyonun bu ilk safhası kalsiyum, adrenalın veya düşük dozda ADP gibi zayıf uyarılarla kısa süreli ve geri dönüşlüdür. Araşidonik asit metabolitlerinin salınımı, ADP dozunun artması, tromboksan A₂ gibi daha güçlü stimulusla ikinci safha başlar. Bu safhada granül içerikleri de boşalır ve daha güçlü aggregasyon oluşur (138, 141, 142).

Adhezyon ve aggregasyon sonrasında, pıhtının stabilizasyonu gerçekleştirilir. Bu stabilizasyonda trombosit membran fosfolipitlerinin ve trombosit faktör 4, P-selektin gibi granül içeriklerinin de etkisi vardır. P-selektin trombosit membranında nötrofil ve monositler için reseptör görevi görmektedir. Bu sayede doku hasarının olduğu bölgede akut enflamasyon yanıtı ve oluşan pıhtının stabilizasyonu sağlanmaktadır (138, 143).

Trombositlerin ölçümü, direkt periferik yayma yapılarak veya otomatize tam kan sayımı cihazları ile yapılabilir. Yetişkinlerdeki normal sayı $150-450 \times 10^9/L$ 'dir. Bu değerin altına trombositopeni, üst sınırın üzerindeki değerlere ise trombositoz denilmektedir (144). Trombositlerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kanama zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, spesifik faktör düzeyi ölçümü, fibrinojen konsantrasyonu ve yıkım ürünleri ile antitrombin III gibi inhibitörler ölçülmektedir (141).

2.8.2. Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volume-MPV), trombositlerin ortalama hacim değeridir (145, 146). Elektrik impedans veya optik floresan metot kullanılarak otomatize olarak ölçülmektedir. Ortalama olarak 7-11 fl değerlerindedir (144). MPV değerinin artması trombosit sayısının arttığı anlamına gelmektedir. Büyük hacimde trombositler, daha fazla intrasellüler tromboksan A₂, artmış

prokoagulan yüzey proteinini içerdiğinden fonksiyonel, metabolik ve enzimatik olarak küçük trombositlere oranla daha aktif trombositlere işaret etmektedir (147). Bazı durumlarda (örneğin immun trombositopenik purpura) hızlı yıkım ve yapım nedeniyle, MPV değeri yüksek seyredilmektedir (144).

Trombosit volümünü belirleyen üç parametreden bahsedilmektedir; dolaşımdaki trombosit ölçülerini belirleyen yaş unsuru, kemik iliğindeki megakaryositlerin olgunluğu ve heterojenitesi ile depo havuzlardaki trombositlerin büyüklükleriyle ilişkili periferik sekestrasyonu (148). Genç trombositlerin MPV değerleri yaşlı trombositlerden daha büyük olduğu düşünülmektedir (144). Ancak Pennington ve ark. yaptıkları çalışmada, trombositlerin büyüklüklerinin yaşlarıyla bağlantısının zayıf olduğunu saptamışlardır. Yeni üretilen trombositlerin çeşitli büyüklükte olabilecekleri tespit edilmiştir (149). Bu nedenle trombosit büyüklüğünün megakaryosit ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (145). Rutin hematopoez esnasında trombosit sayısını belirleyen megakaryosit sayısı olup; megakaryositlerdeki kromozom kümelerinin sayısının doğrudan MPV ile korele olduğu düşünülmektedir (150).

Trombosit volümü ve trombosit sayısının ters orantılı olduğu belirtilmektedir. Özellikle kemik iliği tutulumuna bağlı üretimin azaldığı veya hipersplenizm gibi durumlarda yıkıma bağlı olarak MPV değerinin düştüğü gözlenmiştir. Hipersplenizmde büyük plaletelerin yıkıma uğradığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde miyeloproliferatif hastalıklarda veya polistemia vera gibi durumlarda şekil olarak normalin üzerinde büyüklüğe haiz trombositler olabileceği de söylenmektedir. MPV'nin cinsiyet ve yaş ile ilişkisi ise kurulamamıştır (145).

MPV artışı enflamasyon ve trombotik hadiselerle de ilişkilendirilmiştir. İnterlökin-3 (IL-3) , İnterlökin-6 (IL-6), trombopetin gibi sitokinler aracılığıyla üretim ve yıkım artışında MPV değeri de artmaktadır. Bu artış trombosit aktivasyonunun ilk göstergelerindedir. Özellikle IL- 3 ve IL-6, megakaryositlerde kromozom kümelerini arttırarak daha büyük ve daha aktif trombosit yapımını sağlamaktadırlar (147).

MPV ölçümünde önemli faktörlerden birkaçı; ölçülecek kanın bekletilme süresi, bekletildiği sıcaklık ve saklanırken kullanılan materyaldir. EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) kullanılarak bekletilen materyallerde MPV'nin daha yüksek ölçüldüğü belirtilmektedir. Bu nedenle önerilerden biri de; alınan materyalin bir saatten fazla bekletilmemesi, bekletilecek olursa sodyum sitrat kullanılması gerektiğidir (151, 152).

2.8.3. Trombosit ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume-MPV)'nin Enflamasyon ve Enfeksiyon ile ilişkisi

Günümüzde trombositlerin yalnızca hemostaz süreçlerinde değil immün sistemde de aktif olarak olduklarından bahsedilmektedir. İmmün süreçte T ve B lenfositlerle ilişkiliyer alabildikleri gibi, bağımsız immün hücreler olarak da davranabilmektedirler (153).

Doğal bağışıklık sistemi fiziksel, kimyasal ve hücrel komponentlerin ortak olarak hareket ettiği, mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattıdır. Bu savunma sistemi enfeksiyöz organizmalara karşı saniyeler içinde aktive olmaktadır. Organizma veya antijene spesifik değildir. Edinsel immünite T ve B lenfositlerini içermekte olup, yanıt daha yavaştır ve antijene yönelik hafıza ön plandadır (154). Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda; trombositlerin doğal ve bağışıklık sistemi arasında bazı sitokinleri, kemokinleri veya immünmodülatör ligandları kullanarak köprü görevi gördüğünden bahsedilmektedir. Bunlardan biri CD 154 eksprese ederek T lenfositleri, dendritik hücreleri ve B lenfositleri uyarmasıdır (155). 2004 yılında Shiraki ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; trombositlerin de diğer immün sistem hücreleri gibi Toll-like reseptör sentezlediklerinden, doğal immünitede patojen tanıma ve sunmada etkili olduklarından bahsedilmiştir (156).

Enflamasyon süreci endotelde prokoagulan ve antikoagulan sistemde dengesizlik oluşturmaktadır. Bu süreçte endotel hücrelerinin sadece trombositler değil lökositlerle olan ilişkisi de etkilidir. Bunlardan en çok bilinenleri; P selektin ve Weibel-Pallade cisimciklerinin sadece trombosit agregasyonundan değil, trombosit-endotel ve trombosit-lökosit ilişkisinden de sorumlu olmasıdır (154).

Ağır kronik inflamatuvar hastalıklarda, MPV'nin hastalık aktivasyon ve tedavi takibinde bir marker olarak önemli yeri olduğu yapılan çalışmalarla belirtilmektedir (157). Bu hastalıklardan başlıcaları inflamatuvar barsak hastalığı veromatoid artritir (158, 159).

Kritik hastalarda saptanan trombositopeni artmış mortalite ile ilişkilidir (160). Trombositlerin sepsiste immün sisteme olan katkısının sadece lökosit adhezyonunu arttırmak olmadığı saptanmıştır. Aktive olmaları halinde nötrofil gibi fagositoz yapabildiklerinden, çevrelerindeki immün sistem hücrelerini uyardıklarından da bahsedilmektedir (154). Hayvan çalışmalarında sepsis gelişmesi durumunda trombosit sayılarının azaldığından, MPV'nin ise arttığından bahsedilmektedir (161).

Fungal enfeksiyonlar sırasında intravasküler süreçte trombositler ve patojen arasında zaman zaman doğrudan etkileşimler olabilmektedir (23). Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda trombositlerdeki mikropartikül sayısının kandida ilişkili sepsiste arttığının gösterilmiş olması da trombositlerin fungal enfeksiyonlarda aktif olarak bulduklarının göstergelerindendir (24).

Trombositler kandida hücrelerine, germ tüpe veya diğer mantar unsurlarına hızla bağlanabilirler. Bu bağlanma sürecinde sadece mantar hücre duvar elemanları değil kandidalar tarafından sentezlenen proteaz gibi birçok faktör de trombositleri aktive etmektedirler(23, 162). Trombositlerin kandidaya adhezyonuna bazı morfolojik değişiklikler de eşlik etmektedir (163).

Bir çalışmada trombosit sayısındaki azalmanın organ disfonksiyonu insidansı, 28 günlük mortalite ve hastalığın ağırlığı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (164). Karaciğer transplantlarında alıcıda fungal enfeksiyon riskinin, trombosit sayısıyla ters orantılı olduğu belirtilmiştir (165).

Trombositler bazı peptitler yoluyla direkt antifungal etki gösterebildikleri gibi, aynı peptitler yoluyla antifungal ilaçların etkinliğini de arttırabilirler. Trombositlerin diğer immün sistem hücrelerini de uyarabilme özellikleri bulunmaktadır (23).

MPV'nin, kritik hastalığı olanlarda veya sepsiste, enflamasyon ve mortalite sürecini takip etmede bütünleyici bir parametre olduğundan bahsedilmektedir (166). Trombosit hacimlerinin büyümesiyle içindeki dens granül sayısı ve tromboksan üretimi artmaktadır. Trombositler bu artışla daha aktif, daha duyarlı olmakta ve agregasyon ile adhezyonda artış gözlenmektedir (167). Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada; trombosit sayısı ve MPV'nin artmasının mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (168).



3.MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Grubu

Bu çalışma 2011-2016 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakımlarında (dahili, genel cerrahi, beyin cerrahi, anestezi) takibe alınmış olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya yoğun bakıma yatışından itibaren en az 72 saati geçmiş, 18 yaşından büyük, kan kültürlerinde kandida üremesi olan hastalar alınmıştır.

3.2. Tanımlar Ve Veri Toplama

Çalışmaya dahil olan hastaların, kan kültürlerinde kandida üremesine dair bilgiler, laboratuvar kayıt sisteminden belirlenmiştir. Belirlenmiş olan hastaların protokol ve dosya numaraları kullanılarak, yatış tarihleri, yatış süreleri, yatış ve üreme günlerine ait laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Epikrizleri kullanılarak günlük klinik bilgileri ve özgeçmişlerine ulaşılmıştır. Yattıkları klinik, yapılmış olan cerrahi girişimleriyle bu girişimlerin türleri, kronik hastalıklarının varlığı ve hangi hastalıklarının olduğu saptanmıştır. Malignite varlığı ve hastaların ex olup olmadıklarına ait bilgiler, hastane kayıt sistemi ve hasta dosyalarından araştırılmıştır. Laboratuvar kayıtlarından kandida suşuna dair bilgiler, trombosit ve MPV değerleri öğrenilerek hazırlanan formlara kaydedilmiştir. Hastalara kullanılmış olan antifungaller, bunların başlangıç günleri ve kullanım süreleri de hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden araştırılarak kaydedilmiştir.

Hastalardan alınmış olan kan kültürlerinden tek bir tanesinde veya daha fazlasında kandida üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı anda bakteriyemi tespit edilen hastalar ve nötropenik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda; yoğun bakımda yatan hastaların kan dolaşımı enfeksiyonundan şüphelenilerek kan kültürlerinin alındığı gün, kandidemi saptanan

gün şeklinde tanımlanmıştır. Olguların nosokomiyal özellikte olması açısından yoğun bakıma yatışlarının ardından 72.saat ve sonrası dahil edilmiştir.

Yoğun bakıma yatışlarının ilk günü alınan kan değerleri bazal değer olarak kabul edilmiştir. Hastaların kandidemi saptanan kültürlerinin alındığı gün, kandideminin ilk günü kabul edilerek, bu günden itibaren 3.gün, 7.gün ve 14.gün değerleri karşılaştırılmıştır.

3.3. Mikrobiyolojik Ve Hematolojik Analiz

Çalışma tarihlerinde hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında BACT/ALERT (Biomerou, FRANSA) otomatize kan kültür sistemi kullanılmıştır. 7 gün süreyle inkübe edilen ve bu süre zarfında sinyal veren örnekler kanlı agara pasajlanmıştır. Kanlı agarda morfolojisi kandidaya benzeyen örneklerde koloni sayısı yeterli değilse SDA (Saborraud Dextroz Agar)'ya pasajlanmıştır. Tiplendirme için öncelikle germ tüp testi yapılmıştır. Germ tüp testi pozitif olan örnekler C.albicans olarak adlandırılmıştır. Germ tüp testi negatif olan örnekler alt tür adlandırması için VITEK2 (Biomerou, FRANSA) cihazında çalışılmıştır.

Trombosit ve MPV ölçümleri için, hastalardan mavi kapaklı EDTA'lı tüpe alınan kanlar SYSMEX XN-1000 (Kobe, JAPONYA) otomatize cihaz kullanılarak çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0(IBM Corporation, Armonk, New York, United States)ve Medcalc 14 (Acacialaan 22, B-8400 Ostend, Belçika) programları kullanıldı.Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Bağımlı nicel değişkenlerin, iki tekrarlı ölçümlerinin birbiri ile karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Testi, Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerinbirbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri, Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi.Hasta gruplarının değişkenlere göre hesaplanan cutoff (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama

arasındaki ilişkisi sensitivite ve spesifiteleri ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Kategorik cevap değişkenin çoklu kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi Enter metodu ile yapılarak kullanılmıştır. Ana faktöre göre yaşam süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression analizi Enter metodu ile yapılarak kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük ise anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 66 olgu dahil edildi. Bu 66 olgunun 20 (%30.3)'si kadın ve 46 (%69.7)'si erkekti. Olguların yaş ortalaması 47.5 ± 21.64 ve medyanı 44.5 (94/18) olarak saptandı.

Olguların 39 (%59.1)'unda herhangi bir kronik hastalık yok iken 27 (%40.9)'si kronik hastalığa sahipti. Cerrahi operasyon durumu incelendiğinde; 37 (%56.1) olgunun 24 (%64.9)'ü genel cerrahi, 13 (%35.1)'ü nöroşirurji alanında operasyon geçirmişti. Olguların 29 (%43.9)'u cerrahi operasyon geçirmemiş idi.

Çalışmaya dahil edilen kronik hastalıklar; diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve kronik obstruktif akciğer hastalığı vb. kronik takip gerektiren eski veya yeni konulmuş tanılardı.

Olguların takibinde 41 (%62.1)'inin ex olduğu 25 (%37.9)'inin ise ex olmadığı tespit edildi. Kandidemi saptandıktan sonra 14. güne kadar olan mortalite durumları incelendiğinde; 34 (%51.5)'ünün ex olduğu 32 (%48.5)'sinin ex olmadığı görüldü. 30 günlük sağkalım oranı (%) 58.1 ± 7.1 olarak saptandı.

Kan kültürlerinde üreme saptanan kandida türleri incelendiğinde; 28 (%42.4)'i *C.albicans*, 27 (%40.9)'si *C.parapsilosis*, 2 (%3)'si *C.glabrata*, 2 (%3)'si *C.krusei*, 6 (%9.1)'sı *C.tropicalis* ve 1 (%1.5)'inde alt tür tanımlaması yapılamamış Candida türleriydi.

Olguların 57 (%86.4)'sine antifungal profilaksi uygulanmış olduğu, 9 (%13.6)'una uygulanmamış olduğu tespit edildi. Hastalardan 22 (%33.3)'sinde tedavi amaçlı antifungal kullanımının olmadığı, 44 (%66.7)'ünde antifungal tedavi verildiği saptandı. Antifungal kullanımı olan olguların ilaç türleri incelendiğinde; 1 (%2.3)'inin anidulafungin, 5 (%11.4)'inin kaspofungin ve 38 (%86.4)'inin flukonazol kullandığı saptandı.

Antifungal tedavi başlama zamanı kan kültürleri alınması itibariyle ortalama 5.6 ± 4.00 gün ve medyanı 5 (19/1) gün olarak hesaplandı.

Olgulardan kan kültürünün alındığı gün;MPV ortalama değeri 10.3 ± 2.04 ve medyan değeri 10.10 (18.6/5.67) saptandı.Kan kültürünün alındığı gün PLT ortalama değeri 226.7 ± 153.85 ve medyan değeri 214 (750/11) idi.

Hastalarda kandidemi saptanana kadar geçen gün sayısının ortalama değeri 25.2 ± 18.58 ve medyan değeri 20.5 (78/3) ölçüldü.Hastalarda kandidemi saptandıktan sonra takip edildikleri gün ortalama değeri 10.3 ± 12.70 ve medyan değeri 8 (68/1) idi.

Olguların yoğun bakımda takip edildikleri süre ortalama 31.7 ± 22.68 gün ve medyanı 27 (122/3) gündü.

Demografik özellikler ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo2.Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler

		sayı (n)	yüzde (%)
CİNSİYET			
	Kadın	20	30.30
	Erkek	46	69.7
GENEL MORTALİTE DURUMU			
	Ex	41	62.1
	Exdeğil	25	37.9
KANDİDEMİ SONRASI 14.GÜN			
	Ex	34	51.5
	Ex değil	32	48.5
KANDİDA TÜRÜ			
	C.albicans	28	42.4
	C.parapsilosis	27	40.9
	C.tropicalis	6	9.1
	C.krusei	2	3
	C.glabrata	2	3
	Tanımlanmamış	1	1.5
KRONİK HASTALIK			
	Var	27	40.9
	Yok	39	59.1
CERRAHİ ÖYKÜSÜ			
	Var	37	56.1
	Yok	29	43.9
CERRAHİ AMELİYAT TÜRÜ			
	Genel cerrahi	24	64.9
	Nöroşirurji	13	35.1
PROFİLAKSİ KULLANIMI			
	Var	9	13.6
	Yok	57	86.4
ANTİFUNGAL TEDAVİ ALIMI			
	Var	44	66.7
	Yok	22	33.3
KULLANILAN ANTİFUNGAL			
	Flukonazol	38	86.4
	Kasprofungin	5	11.4
	Anidulafungin	1	2.2

Tablo2 (Ek) .Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler

	Ortalama±SS.	Median	Maksimum/Minimum
YAŞ	47.5±21.64	44.5	94 / 18
MPV (kan kültürünün alındığı gün)	10.3±2.04	10.1	18.6 / 5.67
PLT (kan kültürünün alındığı gün)	226.7±153.85	214	750 / 11
Kandida saptanana kadar geçen süre	25.2±18.58	20.5	78 / 3
Kandida saptandıktan sonra geçen süre	10.3±12.70	8	68 / 1
Yoğun bakım ortalama takip süresi	31.7±22.68	27	122 / 3

SS::Standart Sapma

Mortalite ile yaş değişkenleri incelendiğinde; ex olan olguların medyan yaşı 53 (94/19), ex olmayan olguların medyan yaşından 37 (83/18) daha büyüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,023).

Ex olmayan ve ex olan olguların antifungal tedaviye başlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

Cinsiyet, antifungal profilaksi kullanımı, antifungal tedavi kullanımı, kronik hastalık durumu, cerrahi müdahale durumu ve cerrahi müdahale, türümortaliteile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05).

Değişkenlerin mortalite ile ilişkisi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Değişkenlerin mortaliteye göre değerlendirilmesi

	Ex olmayan (n:25)	Ex (n:41)	P Değeri
	Median (Max./Min.)	Median (Max./Min.)	
Yaş	37 (83 / 18)	53 (94 / 19)	0.023
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
	Kadın	4 (16.0)	0.058
	Erkek	21 (84.0)	
Candida Türü			
	C.albicans	7 (28)	0.077
	non- albicans	18 (72)	
Profilaksi kullanımı			
	Var	1 (4.0)	0.137
	Yok	24 (96.0)	
Antifungal Kullanımı			
	Var	15 (60.0)	0.426
	Yok	10 (40.0)	
Kronik Hastalık			
	Var	7 (28.0)	0.125
	Yok	18 (72.0)	
Cerrahi öyküsü			
	Var	17 (68.0)	0.201
	Yok	8 (32.0)	
Uygulanan Cerrahi Türü			
	Genel Cerrahi	13 (76.5)	0.3
	Nöroşirurji	4 (23.5)	

*Kronik hastalıklar içerisinde tanımlı diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği dahil edilmiştir

Mann Whitney u test(Monte Carlo) - Pearson Chi-Square Test(Monte Carlo) - Fisher Exact Test(exact) Max.:Maximum Min.:Minimum

Kandida üremesi saptanan kan kültürlerinin alındıkları tarihten sonra 3.günde; ex olmayanların MPV medyanı 9.5 (12.3/6.18), ex olanların MPV medyanından 11.15 (13.4/8.2) daha düşük saptandı.Ex olmayanların PLT medyanı 261 (509/16), ex olanların PLT medyanından 142 (751/8) daha yüksek tespit edildi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla P=0.005 , P=0.003).

Kandida üremesi saptanan kan kültürlerinin alındıkları tarihten sonra 7.günde; ex olmayanların MPV medyanı 9.9 (13.6/5.95), ex olanların MPV

medyanından 10.75 (18.6/9) daha düşük saptandı. Ex olmayanların PLT medyanı 331 (610/54.1), ex olanların PLT medyanından 159 (508/23) daha yüksekte saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $P=0.007$, $P=0.004$).

Ex olmayan ve ex olan olguların; yatış gününde ve üreme saptanan kan kültürlerinin alındıkları tarihten sonra 14. günde MPV ve PLT değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$).

Ex olan ve olmayan hastaların MPV ve PLT değişkenlerinin yoğun bakıma yatış günü, 3.gün, 7.gün ve 14. günde değerleri Tablo 4'te incelendi.

Tablo 4. Ex olan ve olmayan olguların MPV ve PLT Değişkenlerinin Üreme Gününe Göre Değerlendirilmesi

		Ex olmayan (n:25)	Ex (n:41)	P Değeri
		Median (Max./Min.)	Median (Max./Min.)	
MPV değerleri				
	Yatış günü	8.8 (13.3 / 6.07)	9.7 (13.3 / 6.6)	0.491
	3.gün	9.5 (12.3 / 6.18)	11.15 (13.4 / 8.2)	0.005
	7.gün	9.9 (13.6 / 5.95)	10.75 (18.6 / 9)	0.007
	14.gün	9.4 (11.8 / 5.41)	9.7 (13.3 / 8.7)	0.325
PLT değerleri				
	Yatış günü	231 (472 / 86.3)	257 (1041 / 94)	0.471
	3.gün	261 (509 / 16)	142 (751 / 8)	0.003
	7.gün	331 (610 / 54.1)	159 (508 / 23)	0.004
	14.gün	348 (565 / 54)	174.5 (492 / 11)	0.095

Mann Whitney U Test (Monte Carlo) / Max.:Maximum - Min.:Minimum

Ex olmayan ve ex olan olguların,yoğun bakıma yatış günlerindeki MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$).

Kan kültürünün alındığı gün MPV karşılaştırmasında, ex olmayan olguların MPV medyanı 9.5 (13.3/5.67), ex olan olguların MPV medyanından daha düşük olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.002$).

Ex olmayan olguların MPV değişimlerinin medyanı 0.27 (3.03/-4.60), ex olanların MPV değişim medyanından 1 (2.3/-12) daha küçük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.024$). Ex olan olgularda MPV değerinin daha çok artmış olduğu saptandı.

PLT değişkeni incelendiğinde ise; yoğun bakıma yatış günde ve kan k¼lt¼r¼n¼n alındığı g¼nde, ex olmayan ve ex olan olguların PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

Ex olmayan olgularda; yatış g¼nde ve k¼lt¼r¼n alındığı g¼nde MPV değerlerinin farkının medyanı -0.27 ($3.03 / -4.60$) idi. Ex olan olgularda yatış g¼nde ve kan k¼lt¼r¼n¼n alındığı g¼nde MPV değerlerinin farkının medyanı -1 ($2.3 / -12$) saptandı. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P=0.024$).

Ex olmayan olguların,yoğun bakıma yatış PLT değerinin, kan k¼lt¼r¼ alındığı g¼ndeki artışı -39 ($438/-501$) saptandı. Ex olan olgularda yatış PLT değerinin, kan k¼lt¼r¼n¼n alındığı g¼ndeki azalışı 82 ($951/-303$) olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.032$). Ex olmayan hastalarda PLT değerlerinin, k¼lt¼r¼n alındığı g¼nde artış g¼sterirken, ex olan olgularda azalış g¼sterdięi saptanmıştır.

Mortalite ile MPV ve PLT değişkenleri; yoğun bakıma yatış g¼n¼ne ve kandida ¼remesi olan kan k¼lt¼r¼n¼n alındığı g¼ne g¼re Tablo 5'te incelendi.

Tablo 5. Mortalite ile MPV ve PLT Değişkenlerinin Yatış G¼n¼nde ve K¼lt¼r¼n Alındığı G¼ne G¼re İncelenmesi

		Ex olmayan (n:25)	Ex (n:41)	P Değeri
		Median (Max./Min.)	Median (Max./Min.)	
MPV değerleri	Yatış g¼n¼	8.8 (13.3 / 6.07)	9.7 (13.3 / 6.6)	0.491
	Kan k¼lt¼r¼n¼n alındığı g¼n	9.5 (13.3 / 5.67)	10.9 (18.6 / 6.87)	0.002
	Değişim (Yatış-KAG)	-0.27 ($3.03 / -4.60$)	-1 ($2.3 / -12$)	0.024
PLT değerleri	Yatış g¼n¼	231 (472 / 86.3)	257 (1041 / 94)	0.471
	Kan k¼lt¼r¼n¼n alındığı g¼n	274 (750 / 31)	146 (595 / 11)	0.064
	Değişim (Yatış-KAG)	-39 ($438 / -501$)	82 ($951 / -303$)	0.032

Mann Whitney U Test (Monte Carlo) / WilcoxonSign Test / Max.:Maximum - Min.:Minimum / KAG: K¼lt¼r¼n Alındığı G¼n

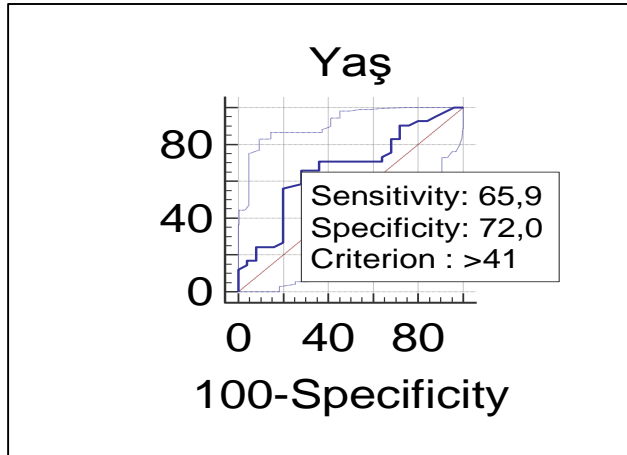
Yaşın mortaliteye göre hesaplanan cutoff değeri 41, sensitivitesi %65,9, spesifitesi %72 ve AUC değeri 0.667±0.069 olup; yaşın mortaliteyi tahmin etmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0.017). Yaşı 41'den büyük olan olguların ex olma oranı 4.96 (1.7-14.7) kat daha fazla idi.

Yaş, MPV farkı ve PLT farkının mortaliteye göre cutoff değerleri Tablo 6'da hesaplandı.

Tablo 6. Yaş, MPV Farkı ve PLT Farkının Mortaliteye Göre CutOff Değerleri

Cutt-Off	Ex olmayan (n) (%)	Ex (n) (%)	OddsRatio (95%G.A)	AUC±SH.	P Değeri
Yaş					
≤41	18 (72.0)**	14 (34.1)	4.96 (1.7-14.7)	0.667±0.069	0.017
>41	7 (28.0)	27 (65.9)*			
Mpv Fark					
>0.63	12 (48.0)**	6 (14.6)	5.38 (1.7-17.3)	0.660±0.071	0.023
≤0.63	13 (52.0)	35 (85.4)*			
PLT Fark					
≤64	20 (80.0)**	20 (48.8)	4.2 (1.3-13.3)	0.658±0.069	0.021
>64	5 (20.0)	21 (51.2)*			

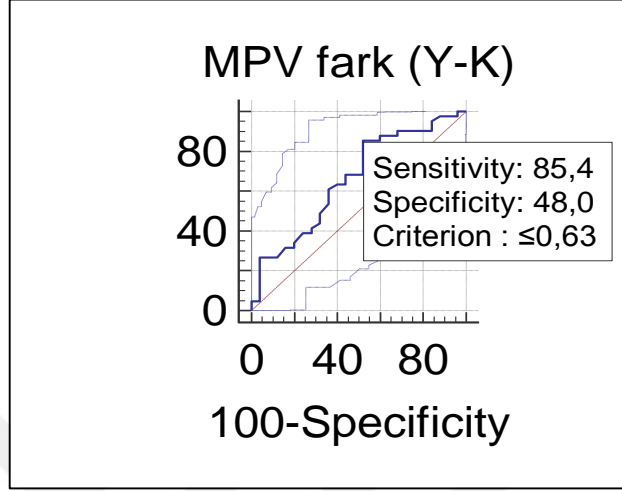
RocCurve Analizi (Youden index J - Honley&McNell) / SH.: Standart Hata - Sensitivite * - Spesifisite ** / G.A:Güven Aralığı



Şekil 1. Yaşın mortaliteye göre RocCurve Grafiği

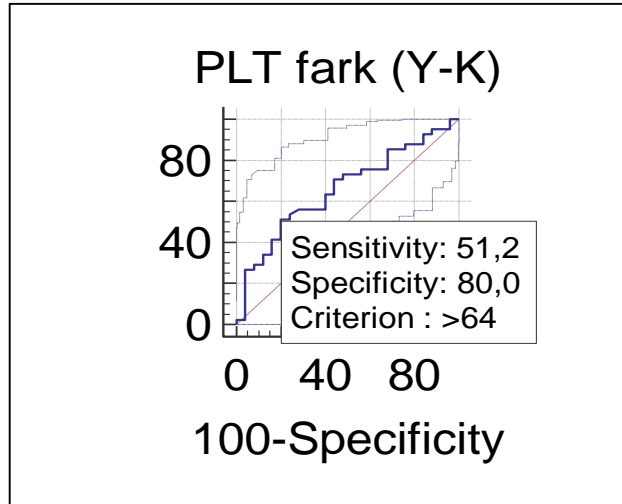
MPV farkının mortaliteye göre hesaplanan cutoff değeri 0.63, sensitivitesi %85.4, spesivitesi %48 ve AUC değeri 0.660±0.071 idi. MPV farkının mortaliteyi

tahmin etmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.023$). MPV farkının 0.63'ten küçük olanların ex olma oranı 5.38 (1.7-17.3) kat daha fazla idi.



Şekil 2. MPV farkının mortaliteye göre RocCurve Grafiği

PLT farkının mortaliteye göre hesaplanan cutoffdeğeri 64, sensitivitesi %51.2, spesifitesi %80 ve AUC değeri 0.658 ± 0.069 idi. PLT farkının mortaliteyi tahmin etmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.021$). PLT farkı 64'ten büyük olanların ex olma oranı 4.2 (1.3-13.3) kat daha fazla idi.



Şekil 3. PLT farkının mortaliteye göre RocCurve Grafiği

Model incelendiğinde; yaşın yaşam süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmekte idi ($P=0.008$). Yaşı 41'den büyük olan olguların ex olma oranı; yaşı 41 ve 41'den küçük olan olgulara göre 2.833 (1.31-6.123) kat daha fazlaydı.

MPV farkı ile PLT farkının yaşam süresine etkisi bulunmamakta idi ($P>0.05$).

Yoğun bakıma yatan bir hastanın 7 günlük sağ kalım oranı %98.6, 15 günlük sağ kalım oranı %90.9, 21 günlük sağ kalım oranı %81.1, 28 günlük sağ kalım oranı %66.5, 35 günlük sağ kalım oranı %51.2, 42 günlük sağ kalım oranı %43.1, 48 günlük sağ kalım oranı %33.8, 59 günlük sağ kalım oranı %25.7 ve 74 günlük sağ kalım oranı %9.7 idi.

Mortalite ve yaşam süresi ile ilişkili olan istatistiksel olarak anlamlı değişkenler modele alınıp enter yöntemi kullanılarak Cox regresyon analizi Tablo 7'de yapıldı.

Tablo 7. Değişkenlerin Mortalite ve Yaşam Süresi ile Olan İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişken	B	SH	P Değeri	Odds Oranı	Odds için %95 G. A.	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş (>41)	1.041	0.393	0.008	2.833	1.31	6.123
Mpv Fark	0.229	0.485	0.637	1.257	0.486	3.249
PLT Fark	0.226	0.344	0.511	1.253	0.639	2.457
7 günlük Sağkalım oranı (%)=98.6±1.4		15 günlük Sağkalım oranı (%)=90.9±3.6		21 günlük Sağkalım oranı (%)=81.1±5.1		
28 günlük Sağkalım oranı (%)=66.5±6.6		35 günlük Sağkalım oranı (%)=51.2±7.4		42 günlük Sağkalım oranı (%)=43.1±7.6		
48 günlük Sağkalım oranı (%)=33.8±7.6		59 günlük Sağkalım oranı (%)=25.7±7.6		74 günlük Sağkalım oranı (%)=9.7±6.0		

*CoxRegression-EnterMethod B: Regresyon katsayıları Sh: Standart hata
G.A: Güven Aralığı*

Modelde anlamlı olan yaş ve MPV farkı değişkenleri risk faktörü olarak değerlendirildi. Yaşı 41'in üstünde olan olguların ex olma olasılığı, yaşı ≤ 41 'in altında olan olgulara göre 4.757 (1.498-15.111) kat daha fazla idi ($P=0.008$).

MPV farkının değeri ≤ 0.63 olan olgularda ex olma olasılığı, MPV farkının değerinin 0.63'ten fazla olanlara göre 5.135 (1.467-17.98) kat daha fazla olduğu saptandı (P=0.010). Bu değişkenlere göre modelin tahmin edilen ex oranı %95.1, tahmin edilen yaşayan oranı %36.1 ve genel doğruluk oranı %72.7 olarak hesaplanmıştır.

Mortalite ile ilişkili olan istatistiksel olarak anlamlı değişkenler modele alınıp enter yöntemi kullanılarak logistic regresyon analizi Tablo 8'de yapıldı.

Tablo 8. Değişkenlerin Mortalite ile Olan İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişken	B	SH	P Değeri	Odds Oranı	Odds için %95 G. A.	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş (>41)	1.560	0.590	0.008	4.757	1.498	15.111
MpvFark (0.63)	1.636	0.639	0.010	5.135	1.467	17.98
Sabit	-1.387	0.610	0.023	0.250		

Bağımlı Değişken: Mortalite -Tahmin Edilen Ex Oranı = 95.1 Tahmin Edilen Yaşayan oranı=36.1 Genel Doğruluk oranı: 72.7 - P Model<0.001

Multiple Logistic Regression (Method = Enter) / G.A: Güven Aralığı - B: regresyon katsayıları - SH: Standart Hata

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, özellikle yoğun bakım enfeksiyonları içinde kandidemi sıklığı gittikçe artmaktadır. Günümüzde tüm kandidemilerin %33-55 kadarı yoğun bakım ünitelerinde saptanmaktadır (26). Ülkemizde Alp ve ark.'nın üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yaptıkları araştırmada tüm kan kültürlerinden izole edilen patojenler içerisinde kandida 5.sıklıkta yer almıştır. *C.albicans* (%58.3) en sık, ikinci sıklıkta ise *C.parapsilosis* (%15.2) tespit edilmiştir (43). Yoğun bakımda kandidemi sıklığının artmasında, hastaların daha fazla invaziv girişime maruz kalması kadar yaşam sürelerinin uzaması da etkilidir. Kandidemilerin kritik hastalarda sağ kalımı olumsuz yönde etkilediği söylenmektedir (2). Fransa'da yoğun bakım hastalarında yapılmış olan bir araştırmada; ölüm riski kandidemili hastalarda %60 olarak en yüksek saptanmıştır (169).

Çalışmamıza alınan kandidemi vakalarının kan kültürlerinde *C.albicans* (%42.4) ilk sırada olmak üzere, *C.parapsilosis* (%40.9) ikinci sırada ve sırasıyla *C.tropicalis* (%9.1) ve *C.glabrata* (%3) saptanmıştır. Bu veriler, ülkemizin coğrafyasına benzer özellikleri olan Güney Avrupa, Güney Amerika ve Asya ile paralellik göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da *C.glabrata* görülme sıklığı artmakta iken ülkemizin de bulunduğu Güney Avrupa, Güney Amerika ve Asya'da *C.parapsilosis*, *C.albicans*'tan sonra en sık görülen kandidadır (45, 51). Yine kritik hastalarla benzer olarak, Viscoli ve ark.'nın maligniteli hastalarda yaptıkları çalışmada; toplam 249 hastanın %49'unda *C.albicans*, %11'inde *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis*, %10'unda *C.glabrata* saptanmıştır (56). Çalışmamızda ise *C.parapsilosis* sıklığı *C.albicans* ile neredeyse eşit oranda saptanmış olup, yoğun bakım hastalarında sıklıkla uygulanan total parenteral beslenme ve santral venöz kateter kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yine ülkemizde bir üniversite hastanesinin 1996-2007 yılları arasında yaptığı çalışmada en sık izole edilen kandida türü *C.albicans* iken ikinci

sıklıkta *C.parapsilosis* bulunmuştur (34). Bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalarla ve kendi çalışmamızla da uyumludur (42). Avustralya’da yapılmış olan ve 183 hastanın dahil edildiği çalışmada *C.albicans* (%60) en sık üreyen kandida türü olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada non-albicans kandidemilerde bağımsız risk faktörü olarak sistemik antifungallere daha önceden maruziyet, yüksek yaş, geçirilmiş cerrahi ve intravenöz ilaç kullanımı belirtilmiştir (53). Bizim çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması ise 47.5 ± 21.64 bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %56.1’i cerrahi geçirmiş olduğundan, yoğun bakımda takip edilen bu hasta grubunun yaş ortalamasının düşük olmasının nedeninin, son yıllarda sık gözlenen ateşli silahla yaralanma ve travma hastalarından ötürü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; kandidemi tespit edilen hastaların %75’inde eşlik eden kronik hastalık tespit edilmiş, cerrahi müdahale geçiren hasta sayısı %55.2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda eşlik eden kronik hastalığı olan kandidemili hasta sayısı %40.9 ve geçirilmiş cerrahi oranı benzer olarak %56.1 oranında saptanmıştır (170). Çalışmamıza alınan cerrahi hastaları; genel cerrahi yoğun bakım ünitesi ve nöroşirurji yoğun bakım ünitesindeki hastalardır. Girişimler gastrointestinal cerrahi %64.9 ve nöroşirurjik girişim %35.1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda; yoğun bakıma yatış gününün ardından kandidemi tespitine kadar geçen gün sayısı, ortalama 20.5 gün şeklinde tespit edilmiş olup, minimum 3 gün ile maksimum 78 gün şeklinde ölçülmüştür. Fransa’da yapılmış çok merkezli bir prospektif çalışmada yoğun bakıma yatan hastaların %37’sinde yoğun bakıma yatışlarının 5.gününden sonra kandidemi saptanmıştır (52). Bougnoux ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada; yoğun bakıma yatış ile kandida üremesi arasında geçen süre ortalama 19.0 ± 2.9 gün olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızla benzer olarak saptanmıştır (171). Hastaların girişim sayılarının, kolonizasyon riskinin artması ve kritik hastalığı olanların yatış sürelerinin uzun olmasının bu durumda etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza alınan 66 olgunun genel takip süresi ortalama 31.7 ± 22.68 gün olup bu süreçte takip edilen hastaların totalde 41 (%62.1)’i ex olmuştur. Hayatta kalan 25 (%37.9) vakanın kandidemi saptandıktan sonra takip süresi ortalama

10.3±12.70 gün olarak bulunmuştur. Wey ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; kandidemi için kaba mortalite %57 ve atfedilebilir mortalite oranı %38 bulunmuştur. Ortalama hastanede kalış süresi 48 gün olup, yaşayanlarda bu sayı ortalama 70 gün, kontrol grubunda 40 gün olarak tespit edilmiştir (172). Başka bir çalışmada; nosokomiyal kandidemili kritik hastalarda, daha uzun hastanede kalış süresi ve mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı artmış olsa da atfedilebilir mortalite oranı %5 saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu hastalarda mortalite oranı kandidemililerde %48, kontrol grubunda %43 olarak saptanmıştır (P=0.44) (173).Maligniteli hastalarda yapılmış olan başka bir çalışmada kandidemiye atfedilebilir mortalite oranı %8 olarak bulunmuştur (56). Avrupa Medikal Mikoloji Konfederasyonu'nun (ECMM) çalışmasında; 30 günlük mortalite oranı %37.9 bulunmuş olup, çoğunluğu yaşlı, maligniteli ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda; 14 güne kadar mortalite %51.5olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasının nedeninin çalışmaya alınan tüm hastaların yoğun bakım takipli kritik hastalar olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

ECMM çalışmasında; kandidemi saptanan hastalardan %28'i 70 yaş üstü hastalar olup, bu grup hastalar çalışma popülasyonun sadece %10'unu temsil etmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde mortalite ile yaş değişkenleri incelendiğinde;ex olan olguların medyan yaşının ex olmayan olguların medyan yaşından daha büyük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (33). 1989-2000 yılları arasında yoğun bakım hastalarının tarandığı retrospektif bir çalışmada da; 30 günlük kaba mortalite %44 bulunmuş olup; ileri yaş (>65), çalışmamızla benzer olarak (53 yaş ve üzeri) istatistiksel olarak anlamlı faktörlerden biri olarak bulunmuştur (174). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada yoğun bakımda kandida üremesi sonrası gelişen mortalitede yaş ve cinsiyet önemli risk faktörlerinden bir kaçı olarak saptanmıştır (175). Bizim çalışmamızda ise cinsiyetler arası mortalite karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Olgularda Candida türlerine bağlı mortalite incelendiğinde; ex olanların *C.albicans* %51.2 ilk sırada saptanırken, *non-albicans Candida* %48.8 ile ikinci sırada saptanmıştır. *C.albicans* ve *non-albicans Candida* arasında mortalite karşılaştırması yapıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır (p=0.007). Çalışmamızdan farklı olarak Dimopoulos ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; *C.albicans* ve non-albicans kaynaklı kandidemiler karşılaştırıldığında, mortalite yüzdesi non-albicans kandidemilerinde daha yüksek tespit edilmiştir (47). Yine başka bir çalışmada; yoğun bakımda tespit edilen kandidemilerde kaba mortalite *C.albicans* için en düşük (%37) ve *C.krusei* için en yüksek (%59) tespit edilmiştir (27). Brezilya'da kandida epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada; 30 günlük kaba mortalite %54 bulunmuş olup, en sık tespit edilen tür %40.9 ile *C.albicans*'tır (31). Başka bir çalışmada; cerrahi yoğun bakım hastalarında, kandidemi saptanması sonrası 30 günlük kaba mortalite %38 olarak saptanmış olup, *C.krusei* ve *C.glabrata* için sırasıyla %57.9 ve %43.6 olarak bulunmuştur (44). Benzer bir çalışmada; mortalite açısından *C.albicans* ve non-albicans *Candida* türleri açısından büyük bir farklılık olmadığı söylenmekle beraber, atfedilebilir mortalite oranları açısından *C.parapsilosis*'in en düşük, *C.glabrata* ve *C.tropicalis*'in en yüksek olduğu söylenmektedir (176).

Çalışmaya alınan hastaların, %13.6'sının antifungal profilaksi kullandığı tespit edilmiş olup, antifungal olarak tüm hastalarda flukonazol kullanılmıştır. Yoğun bakım hastalarında antifungal profilaksi kullanımı tartışmalı konulardandır. Risk gruplaması yapılarak veya kandida skorlaması sonrası kullanılmasını önerenler kadar, antifungal profilaksisinin kullanılmasının yarardan çok direnç gelişimine sebep olduğunu söyleyen yazarlar da mevcuttur (177). ECMM'nin 2006-2008 yılları arasında yapılmış olan çalışmasında; 779 cerrahi operasyon geçirmiş kandidemili yoğun bakım hastasından, 129'unun (%16.5) antifungal profilaksi almakta olduğundan bahsedilmiştir. Antifungallerden flukonazol (%78) en sık kullanılan ajan olarak tespit edilmiştir. Profilaksi altında en sık üreyen kandida türü *C.albicans* (%44), ikinci sıklıkta *C.parapsilosis* (%27.6) olarak bulunmuştur (44). Çalışmamızda; antifungal profilaksi alan hastalar ve almayanların karşılaştırmasında sayısal kısıtlılık nedeniyle, üreyen kandida türü açısından karşılaştırma yapılamamış ancak mortalite karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (P=0.137).

Mortalite değerlendirmesinde sadece antifungal profilaksi kullanımının değil, ek komorbit sebeplerin de dikkate alınması gerekmekte olup, prospektif çalışmalarla bu konuda daha net değerlendirmeler yapılabilir.

Kandidemi şüphesinde veya kan kültürlerinde kandida üremesi saptanması halinde, erken antifungal başlanmasının mortaliteyi azalttığına dair yayımlar mevcuttur (89-91). Antifungal tedavi başlanırken, hastanın klinik durumunun değerlendirmesi sonrası, öncelikle ekinokandin kullanımı önerilmekte, ancak belirli vakalarda flukonazol kullanılabilir değildir (29). Çalışmamızda %66.7 hastada antifungal tedavi kullanılmıştır. Kullanılan antifungaller sırasıyla flukonazol (%86.4), kaspofungin (%11.4) ve anidulafungin (%2.2) olup, flukonazolün sık kullanılmasının nedeni hastanemizde üreyen kandidalarda flukonazol direncinin düşük olması şeklinde yorumlanabilir. in'de yapılmış olan bir araştırmada; sağ kalımı etkileyen majör faktör olarak antifungal (flukonazol) kullanımı tespit edilmiştir. Bizim alışmamızda; antifungal tedavi alan ve almayan hastalarda mortalite karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (P=0.426) (36).

Günümüzde yoğun bakım hastalarında sepsis, septik şok takip ve tanısında skorlamalar kullanılmaktadır. Kandidemi saptanan veya kandidemiden şüphelenilen hastalarda spesifik laboratuvar bulguları bulunmamaktadır. Tanı ve tedavi takibi amacıyla kandidaya spesifik bazı markerlar (mannan, anti-mannan vb.) kullanılmakla beraber, henüz dünyada ve ülkemizde yaygınlaşmamış ve hatta kullanımlarına dair net konsensuslar oluşmamıştır. Bu testlerin kullanılmadığı hastanelerde, kandidemi saptanan hastaların mortalite takibi açısından daha ulaşılabilir laboratuvar testlerini de kullanabilmek önemlidir.

Trombositlerin sadece hemostazdan sorumlu olmadıkları, belirli durumlarda enflamasyona eşlik ettikleri bilinmekte olup, hangi durumlarda ne gibi yanıtlar verdiği araştırılmaktadır. Trombosit sayısı ve MPV değeri günümüzde enfeksiyöz durumlarda da ilişkilendirilmiştir. Sepsis ve septik şok ile takip edilen hastaları içeren bir çalışmada; sağ kalan hastalarla ex olan hasta grubunun karşılaştırması sonucunda, ex olan grubun MPV değerinde sağ kalan gruba göre daha fazla artış tespit edilmiştir.

Grupların farklı değişkenlerle karşılaştırmalı analizi sonrasında, hasta grubunda MPV artışının anlamlı olduğu tespit edilmiştir (166). Bizim çalışmamızda da; kandidemi olan hastaların trombosit ve MPV değerleri, ex olmayan ve ex olan olgular arasında karşılaştırılmıştır.

Kan dolaşımı enfeksiyonundan şüphelenildiği gün ve bu tarihten sonraki 3.günde; yaşayanların MPV değeri, ex olanların MPV değerinden daha düşük ve yaşayanların PLT değeri, ex olanların PLT değerinden daha yüksek saptanmıştır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.003$).

Her iki grupta PLT ve MPV değerleri karşılaştırıldığında; 7.günde de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır(sırasıyla $p=0.007$, $P=0.004$).Becchi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; MPV ve trombosit sayılarının ölçümünün, sepsis ve tedavi takibinde kemik iliği yanıtı ve sağ kalım takibi açısından faydalı olabileceği belirtilmiştir (167). Başka bir çalışmada sepsis tanılı 75 hastanın takibi yapılmış; sepsis ve koagülopati ilişkisi incelenmiştir. Trombosit sayısı ile 28 günlük mortalite, organ disfonksiyonu arasında ters orantı tespit edilmiştir (164). Gao ve ark.'nın yürüttükleri bir araştırmada ise; 124 septik şok hastası takip edilmiş ve sağ kalan ve ölen iki grup arasındaki karşılaştırmada MPV, laktat ölçümünden sonra mortalite ile en yakın ikinci ilişkili marker olarak bulunmuştur (178).

İnvaziv fungal enfeksiyon ile takip edilen yenidoğanlardaki bir çalışmada ise; hasta grubun trombosit yanıtının kontrol grubuna kıyasla azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda da trombosit sayısındaki düşmeye, MPV değerinin artarak eşlik ettiği saptanmıştır. Aynı çalışmada; trombositopeni saptanmasının, invaziv fungal enfeksiyonun ağır seyredeceğinin bir göstergesi olarak yorumlanabileceğinden bahsedilmiştir (168). Başka bir çalışmada; MPV ve trombosit ölçümlerinin tek değer olarak değil, sepsisten şüphelenilen ve erken tedavi başlanan hastalarda, şok veya 28-günlük mortalite tahmininde yeterli olmayabileceği, MPV/trombosit oranlarının yoğun bakıma yatış ve 1.gün takiplerinin prognostik marker olarak anlamlı olabileceğinden de bahsedilmiştir (179). Çalışmamızda, 14.güne ulaşan olgularda MPV ve trombosit değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamız yoğun bakım hastalarında düzenlenmiştir ve retrospektif olması nedeniyle APACHE veya SOFA skorlamaları eksiktir. Prospektif dizayn edilmiş çalışmalarla PLT ve MPV yüksekliğinin diğer nedenlerinin düşünülerek yapılacak araştırmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇ

Son yıllarda yoğun bakım hastalarında kandidaların etken olduğu enfeksiyonlar artmaktadır. Çoğunlukla nozokomiyal olarak gelişen kandida enfeksiyonları gerek tanısal güçlükler, gerek hastalığın seyri nedeniyle büyük oranda mortal seyretmektedir. Sağlıklı kişilerin florasında kandidalar bulunmakta ancak immün süpresyon veya cerrahi girişimler gibi bir takım risk faktörleri varlığında, özellikle yoğun bakım hastalarında etken olma olasılığı artmaktadır. Kandideminin spesifik bir kliniğinin olmaması tanısal güçlük yaratmaktadır. Erken tanı konulabilmesi veya hasta takibi için gerekli olan yardımcı tanısal testlerden mannan, anti-mannan veya beta-d-glukan gibi testler her merkezde bulunmamaktadır.

Trombosit ve MPV değerleri yoğun bakım hastalarında rahatlıkla ulaşılabilen, takibi kolay olan parametrelerdir. Kandidemiye veya enfeksiyona spesifik olmamakla beraber, septik hastalarda ardışık değerlendirmede trombosit sayısındaki düşme ve MPV değerinin artması hastanın prognozunun takibi açısından anlamlı olabilmektedir.

Çalışmamızda, yoğun bakımda kandidemi saptanan hastaların takibinde trombosit ve MPV değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Kandidemisi olan ve ex olan hasta grubunda; kan kültürlerinin alındığı günkü ve 3 gün ile 7 gün sonrasında trombosit sayısının düşük ve MPV değerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak trombosit ve MPV değerleri bir takım komorbid hastalıklarla da ilişkili olabileceğinden, sonuçların değerlendirilmesi esnasında bunların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bennet JE DR, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennet's Principals and Practice of Infectious Diseases. JE E, editor. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2015.
2. Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel FJ. Candidemia in the critically ill patient. Int J Antimicrob Agents. 2008;32 Suppl 2:S83-5.
3. Carroll C.K BJS, Morse S.A , Mietzner T. Medical Microbiology. 2016;27:684-7.
4. UluSoy S AD, Uzun Ö. Fungal İnfeksiyonlar. 2 ed. Sezer BA, D, editor. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012 2012. 375 p.
5. Washington W. AS, Janda W. ,Koneman E. , Procop G. , Schreckenberger P. , Woogs G. , . Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 2006;6:1216-21.
6. Ustacelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Candida Türleri. 1999;1:1081-91.
7. Atalay MA, Demir G, SAV H, Koç AN. Kan Kültürlerinden Direkt Olarak Çimlenme Borusu (Germ tüp) Testinin Değerlendirilmesi. 2012;42(3):106-9.
8. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of Candida auris in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. J Infect. 2016;73(4):369-74.
9. Sardi JC, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJ. Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. J Med Microbiol. 2013;62(Pt 1):10-24.
10. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg BJ. Deeply invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2002;16(4):821-35.

11. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The Role of the Gastrointestinal Tract in Hematogenous Candidiasis: From the Laboratory to the Bedside. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;22(Supplement 2):S73-S88.
12. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):323-30.
13. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonization: inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect Immun*. 1985;49(3):654-63.
14. Koh AY. Murine Models of *Candida* Gastrointestinal Colonization and Dissemination. *Eukaryotic Cell*. 2013;12(11):1416-22.
15. Arias S, Denis O, Montesinos I, Cherifi S, Miendje Deyi VY, Zech F. Epidemiology and mortality of candidemia both related and unrelated to the central venous catheter: a retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016:1-7.
16. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* Infections of Medical Devices. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(2):255-67.
17. Saville SP, Lazzell AL, Chaturvedi AK, Monteagudo C, Lopez-Ribot JL. Use of a genetically engineered strain to evaluate the pathogenic potential of yeast cell and filamentous forms during *Candida albicans* systemic infection in immunodeficient mice. *Infect Immun*. 2008;76(1):97-102.
18. Lionakis MS, Lim JK, Lee CC, Murphy PM. Organ-specific innate immune responses in a mouse model of invasive candidiasis. *J Innate Immun*. 2011;3(2):180-99.
19. de Groot PW, Bader O, de Boer AD, Weig M, Chauhan N. Adhesins in human fungal pathogens: glue with plenty of stick. *Eukaryot Cell*. 2013;12(4):470-81.

20. Lionakis MS, Netea MG. Candida and host determinants of susceptibility to invasive candidiasis. *PLoS Pathog.* 2013;9(1):e1003079.
21. Felk A, Kretschmar M, Albrecht A, Schaller M, Beinhauer S, Nichterlein T, et al. Candida albicans hyphal formation and the expression of the Efg1-regulated proteinases Sap4 to Sap6 are required for the invasion of parenchymal organs. *Infection and immunity.* 2002;70(7):3689-700.
22. Bonifazi P, Zelante T, D'Angelo C, De Luca A, Moretti S, Bozza S, et al. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal Candida albicans. *Mucosal Immunol.* 2009;2(4):362-74.
23. Speth C, Loffler J, Krappmann S, Lass-Florl C, Rambach G. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013;8(11):1431-51.
24. Woth G, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaki T, Kovacs GL, Vermes I, Muhl D. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (Candida albicans) sepsis. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 6):554-60.
25. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving Candida species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59(4):401-6.
26. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32 Suppl 2:S87-91.
27. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.
28. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.

29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
30. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules*. 2014;19(1):1085-119.
31. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-23.
32. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses*. 2002;45(5-6):141-5.
33. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317-22.
34. Gurcuoglu E, Ener B, Akalin H, Sinirtas M, Evcı C, Akcaglar S, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect*. 2010;138(9):1328-35.
35. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*. 2006;49(2):134-8.
36. Ma CF, Li FQ, Shi LN, Hu YA, Wang Y, Huang M, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis*. 2013;13:337.

37. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:95-105.
38. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses.* 2009;52(3):197-205.
39. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):485-506.
40. Rodloff C, Koch D, Schaumann R. Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *Eur J Med Res.* 2011;16(4):187-95.
41. Caston-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32 Suppl 2:S103-9.
42. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses.* 2016.
43. Alp S, Arikan-Akdagli S, Gulmez D, Ascioğlu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses.* 2015;58(8):498-505.
44. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):87 e1- e10.
45. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013;8(3):e59373.
46. Şahin E, Ersöz G, Otağ F, Kandemir Ö, Tiftik N, Kaya A, et al. Hematolojik maligniteli nötropenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin

- değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2006;20(2):121-4.
47. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523-9, table of contents.
 48. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120452.
 49. Mikulska M, Bassetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive candidiasis in non-hematological patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011007.
 50. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for *albicans* and non-*albicans* candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(7):1993-8.
 51. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
 52. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
 53. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans* *Candida* spp. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2034-9.
 54. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3):857-63.

55. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61 Suppl 1:i31-4.
56. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. CCandidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORT). *Clinical infectious diseases.* 1999;28(5):1071-9.
57. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1959-67.
58. Ricard J-D, Roux D. *Candida* colonization in ventilated ICU patients: no longer a bystander! : Springer; 2012.
59. Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, van Mook WN, Bergmans DC, editors. *Candida pneumonia in intensive care unit? Open forum infectious diseases;* 2014: Oxford University Press.
60. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45(4):321-46.
61. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Archives of Internal Medicine.* 1989;149(10):2349-53.
62. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685-702.
63. Khan ZU, Chandy R, Metwali KE. *Candida albicans* strain carriage in patients and nursing staff of an intensive care unit: a study of morphotypes and resistotypes. *Mycoses.* 2003;46(11-12):479-86.
64. Blot S, Vandewoude K. Management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Drugs.* 2004;64(19):2159-75.

65. Schwetz I, Domej W, Krause R. [Invasive candidiasis in the critically ill, patient non-neutropenic]. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(19-20):490-2.
66. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, Garcia F, Marrugat J, Soria G, et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect.* 2004;48(2):181-92.
67. Dabas PS. An approach to etiology, diagnosis and management of different types of candidiasis. *Journal of Yeast and Fungal Research.* 2013;4(6):63-74.
68. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1284-92.
69. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2011;49(8):2879-83.
70. Parikh HR, De AS, Baveja SM. Comparison of the Lysis Centrifugation Method with the Conventional Blood Culture Method in Cases of Sepsis in a Tertiary Care Hospital. *J Lab Physicians.* 2012;4(2):89-93.
71. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, Della-Latta P, Gherna M, Haase G, et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans/Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2008;46(1):50-5.
72. Gherna M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol.* 2009;47(1):247-8.
73. Da Silva RM, Neto JRDS, Santos CS, Frickmann H, Poppert S, Cruz KS, et al. Evaluation of fluorescence in situ hybridisation (FISH) for the detection of fungi directly from blood cultures and cerebrospinal fluid from patients with

suspected invasive mycoses. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2015;14(1):6.

74. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, D'Inzeo T, Campoli S, Ruggeri A, et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of *Candida* species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol*. 2012;50(1):176-9.
75. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancope-Oliveira RM. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol*. 2000;38 Suppl 1:147-59.
76. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):654-9.
77. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):199-205.
78. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1-->3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1864-70.
79. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, et al. Prospective survey of (1-->3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):58-61.
80. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan

- assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1240-8.
81. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):892-9.
 82. Kourkoumpetis TK, Fuchs BB, Coleman JJ, Desalermos A, Mylonakis E. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1322-31.
 83. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):890-6.
 84. Lau A, Halliday C, Chen SC, Playford EG, Stanley K, Sorrell TC. Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR. *J Clin Microbiol.* 2010;48(3):811-6.
 85. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol.* 2002;40(7):2483-9.
 86. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol.* 2005;43 Spec No:65-84.
 87. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia G. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14(6):R222.
 88. Prella M, Bille J, Pugnale M, Duvoisin B, Cavassini M, Calandra T, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51(2):95-101.

89. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomao R, Branchini ML, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(11):846-50.
90. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med.* 1995;155(22):2429-35.
91. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis.* 1992;15(3):414-21.
92. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003;362(9390):1142-51.
93. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1154-9.
94. Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J.* 2013;60(11):B4698.
95. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest methods with the CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1592-9.
96. Staab JF, Neofytos D, Rhee P, Jimenez-Ortigosa C, Zhang SX, Perlin DS, et al. Target enzyme mutations confer differential echinocandin susceptibilities in *Candida kefyr*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5421-7.
97. Brosh-Nissimov T, Ben-Ami R. Differential association of fluconazole dose and dose/MIC ratio with mortality in patients with *Candida albicans* and non-*albicans* bloodstream infection. *Clinical microbiology and infection : the*

official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2015;21(11):1011-7.

98. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1997;16(5):337-45.
99. Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(2):194-9.
100. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(4):1440-6.
101. Bhattacharya M, Rajeshwari K, Dhingra B. Posaconazole. *Journal of postgraduate medicine*. 2010;56(2):163-7.
102. Frampton JE, Scott LJ. Posaconazole : a review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs*. 2008;68(7):993-1016.
103. Negroni R, Arechavala AI. Itraconazole: pharmacokinetics and indications. *Archives of medical research*. 1993;24(4):387-93.
104. Wilson DT, Dimondi VP, Johnson SW, Jones TM, Drew RH. Role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:1197-206.

105. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs*. 2009;69(3):361-92.
106. Saravolatz LD, Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: Time for a New “Gold Standard”. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(3):415-25.
107. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):1735-45.
108. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(2):382-402.
109. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:2173.
110. Marr KA, White TC, van Burik JA, Bowden RA. Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;25(4):908-10.
111. Moudgal V, Sobel J. Antifungals to treat *Candida albicans*. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(12):2037-48.
112. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(10):2645-9.

113. Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, de Groot MJ, Burt C, Hitchcock CA, et al. Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against *Candida krusei*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(4):1213-9.
114. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Selection of a surrogate agent (fluconazole or voriconazole) for initial susceptibility testing of posaconazole against *Candida* spp.: results from a global antifungal surveillance program. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(2):551-9.
115. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(2):515-21.
116. Arikan S, Ostrosky-Zeichner L, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Gordon D, Wallace T, et al. In Vitro Activity of Nystatin Compared with Those of Liposomal Nystatin, Amphotericin B, and Fluconazole against Clinical *Candida* Isolates. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(4):1406-12.
117. Canton E, Peman J, Gobernado M, Viudes A, Espinel-Ingroff A. Patterns of amphotericin B killing kinetics against seven *Candida* species. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(7):2477-82.
118. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE, Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(2):244-51.
119. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(4):1199-203.

120. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(5):1740-3.
121. Posteraro B, Spanu T, Fiori B, De Maio F, De Carolis E, Giaquinto A, et al. Antifungal susceptibility profiles of bloodstream yeast isolates by Sensititre YeastOne over nine years at a large Italian teaching hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(7):3944-55.
122. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(2):561-6.
123. Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Taylor AF, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(5):1864-71.
124. Hawkins JL, Baddour LM. *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(2):e14-8.
125. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, Kibbler C, Erzsebet P, Chang SC, et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(10):3551-6.
126. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G, et al. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(7):2458-64.

127. Sullivan D, Coleman D. *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(2):329-34.
128. Quindos G, Carrillo-Munoz AJ, Arevalo MP, Salgado J, Alonso-Vargas R, Rodrigo JM, et al. In vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. *Chemotherapy*. 2000;46(6):395-401.
129. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and immunology*. 2009;53(1):41-4.
130. Clancy CJ, Nguyen MH. The end of an era in defining the optimal treatment of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(8):1123-5.
131. Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008;149(2):83-90.
132. Weiss E, Timsit J-F. Management of invasive candidiasis in nonneutropenic ICU patients. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2014;2(5-6):105-15.
133. Timsit J, Chemam S, Bailly S. Empiric/pre-emptive anti-*Candida* therapy in non-neutropenic ICU patients. *F1000Prime Reports*. 2015;7.
134. Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2014;40(6):808-19.
135. Blot S, Charles PE. Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. *Minerva anesthesiologica*. 2013;79(12):1396-405.
136. Avraham H. Regulation of megakaryocytopoiesis. *Stem Cells*. 1993;11(6):499-510.

137. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3339-47.
138. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J.* 2001;22(17):1561-71.
139. McLaren KM, Pepper DS. Immunological localisation of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in human megakaryocytes and platelets. *J Clin Pathol.* 1982;35(11):1227-31.
140. White JG, Clawson CC. Overview Article: Biostructure of Blood Platelets. *Ultrastructural Pathology.* 1980;1(4):533-58.
141. Hillman S R AK, Rinder M. *Klinik Pratikte Hematoloji.* 4 ed. İstanbul: Nobel&Gunes Tıp Yayınevi; 2009.
142. Ersöz G. Trombosit Aktivasyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1997;50(03).
143. Geng JG, Bevilacqua MP, Moore KL, McIntyre TM, Prescott SM, Kim JM, et al. Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature.* 1990;343(6260):757-60.
144. Kaptan K. *Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. İlk Basamak Kursu Ankara.* 2006.
145. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993;7(2):104-13.
146. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *International journal of laboratory hematology.* 2009;31(3):277-97.
147. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2012;50(4):631-4.

148. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*. 1988;72(1):1-8.
149. Penington DG, Lee NLY, Roxburgh AE, McGready JR. Platelet Density and Size: the Interpretation of Heterogeneity. *British Journal of Haematology*. 1976;34(3):365-76.
150. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol*. 1984;16(2):161-70.
151. McShine RL, Sibinga S, Brozovic B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clin Lab Haematol*. 1990;12(3):277-85.
152. Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY. The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25(2):135-40.
153. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(6):426-37.
154. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(4):499-511.
155. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity*. 2003;19(1):9-19.
156. Shiraki R, Inoue N, Kawasaki S, Takei A, Kadotani M, Ohnishi Y, et al. Expression of Toll-like receptors on human platelets. *Thromb Res*. 2004;113(6):379-85.
157. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.

158. Yuksel O, Helvaci K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvaci N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20(4):277-81.
159. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;21(2):122-5.
160. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*. 1993;104(4):1243-7.
161. Taniguchi T, Takagi D, Takeyama N, Kitazawa Y, Tanaka T. Platelet size and function in septic rats: changes in the adenylate pool. *J Surg Res*. 1990;49(5):400-7.
162. Robert R, Nail S, Marot-Leblond A, Cottin J, Miegeville M, Quenouillere S, et al. Adherence of platelets to *Candida* species in vivo. *Infect Immun*. 2000;68(2):570-6.
163. Robert R, Mahaza C, Miegeville M, Ponton J, Marot-Leblond A, Senet JM. Binding of resting platelets to *Candida albicans* germ tubes. *Infect Immun*. 1996;64(9):3752-7.
164. Koyama K, Madoiwa S, Tanaka S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, et al. Evaluation of hemostatic biomarker abnormalities that precede platelet count decline in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care*. 2013;28(5):556-63.
165. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Mietzner SM, Stout JE, et al. Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. *Transplantation*. 2000;69(1):70-5.
166. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119437.

167. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(9):749-56.
168. Zhao D, Qiu G, Luo Z, Zhang Y. Platelet parameters and (1, 3)-beta-D-glucan as a diagnostic and prognostic marker of invasive fungal disease in preterm infants. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123907.
169. Leleu G, Aegerter P, Guidet B, College des Utilisateurs de Base de Donnees en R. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care.* 2002;17(3):168-75.
170. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Çavuşlu Ş. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(3):451-61.
171. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study G. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):292-9.
172. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2642-5.
173. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002;113(6):480-5.
174. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(6):425-33.

175. Karacaer Z, Oncul O, Turhan V, Gorenek L, Ozyurt M. A surveillance of nosocomial candida infections: epidemiology and influences on mortality in intensive care units. *Pan Afr Med J.* 2014;19:398.
176. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50(4):243-60.
177. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1191-200.
178. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, et al. The Impact of Various Platelet Indices as Prognostic Markers of Septic Shock. *PLoS One.* 2014;9(8).
179. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock.* 2017;47(3):323-30.

ÖZGEÇMİŞ

10.01.1983'te Çankırı'da doğdu. 2000 yılında Pertevniyal Lisesi'ni ve 2007'de İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Kastamonu ili Subaşı Sağlık Ocağı, Kastamonu Devlet Hastanesi ve Kastamonu Kayı Aile Hekimliği'nde 2007-2010 yıllarında pratisyen hekim olarak çalıştı. 2011 yılında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2 ay kadar araştırma görevlisi olarak çalıştı. İstanbul Ataşehir Türkan Saylan Tıp Merkezi'nde 2 ay kadar pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 19 Temmuz 2012'de Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladığı göreve halen devam etmektedir.